

FACULTE de MEDECINE de CAEN

Année 1974

N° **145**

THESE
pour le
DOCTORAT en MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

L'HETACILLINE : une PENICILLINE HEMISYNTHETIQUE

***Revue Générale Illustrée
de 19 Observations Biocliniques.***

par

M. Rémy POIGNANT

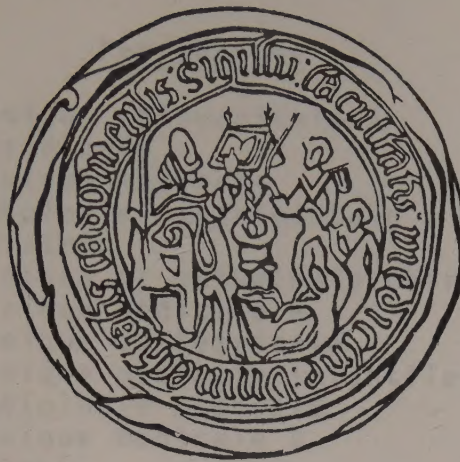
Né le 3 Juin 1944 à GRANVILLE -50-

Présentée et Soutenue Publiquement le:

11 AVR. 1974

Président: M. le Professeur MOREL

Editeur A.C.E.M.C



Reproduction du sceau original de la Faculté de Médecine de CAEN fondée en 1438

PROFESSEURS SANS CHAIRE

DR. OROZOWSKY	Biochimie médicale
DR. J. JARD	Histologie et Embryologie
DR. MURIEL	Bactériologie, Virologie
DR. PHILIPPE	Psychiatrie
DR. THIBAUT	Histologie et Embryologie
DR. VERNET	Endocrinologie

MAÎTRES DE CONFÉRENCES AGREGÉS

MM. BAZIN	Thérapeutique, Vaccinations médicales
DR. SILVAGNIER	Médecine interne
DR. PÉZARD	Chirurgie générale
DR. DAVERNE	Electro-radiologie
Mlle DEMIZET	Pathologie
MM. DESCHAMPS	Dermatologie
DR. GAUBERTI	Neurologie préventive et santé publique, Hygiène
DR. SICHOUX	Chirurgie générale
DR. LEON VALIER	Neurologie
DR. LEYMARIE	Stomatologie médicale
DR. LORAN	Rhumatologie
DR. HANDEAU	Anatomie pathologique
DR. MOULIN	Pharmacologie
DR. QUELNE	Anesthésiologie
DR. THOMAS	Immunologie, Hématologie
DR. ABDATUCCI	Radiologie (Maître de Conférences associé)



Université de CAEN

FACULTE DE MEDECINE

Professeurs

MM. EVRARD	Clinique chirurgicale A
FABRE	Physiologie
FERNANDEZ	Physique médicale
FOUCAULT	Pathologie expérimentale
GUIHARD	Pédiatrie
LACROIX	Clinique et pathologie chirurgicales B
LEMENAGER	Clinique médicale A
LEVY	Clinique obstétricale
LHIRONDEL	Clinique médicale infantile
MORIN	Séméiologie médicale
OLIVIER	Clinique médicale B
PHELINE	Anatomie
POULAIN	Médecine opératoire
ROUSSELOT	Anatomie pathologique
SAVINI	Pharmacologie
VALLA	Médecine générale et thérapeutique
VILLEY	Clinique médicale C

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. DROSDOWSKY	Biochimie médicale
IZARD	Histologie et Embryologie
MOREL	Bactériologie, Virologie
POILPRE	Psychiatrie
THERET	Histologie et Embryologie
VENEZIA	Pédiatrie génétique

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM. BAZIN	Thérapeutique, réanimation médicale
BEUVE-MERY	Médecine interne
BEZARD	Chirurgie générale
DAVERNE	Electro-radiologie
Mlle DENIZET	Radiologie
MM. DESCHAMPS	Dermatologie
GAUBERTI	Médecine préventive et santé publique, Hygiène
GIGNOUX	Chirurgie générale
LECHEVALIER	Neurologie
LEYMARIE	Biochimie médicale
LOYAU	Rhumatologie
MANDARD	Anatomie pathologique
MOULIN	Pharmacologie
QUESNEL	Anesthésiologie
THOMAS	Immunologie, Hématologie
ABBATUCCI	Radiologie (Maître de Conférences associé)

A ma famille et au Professeur Claude NORTU
Professeur de Microbiologie
à la Faculté de Médecine de Caen

en témoignage de mon affection. et des
documents concernant cette thèse.

Qui nous fait l'honneur d'en accepter
la présidence.

Qu'il trouve ici l'hommage de notre
respectueuse gratitude pour l'accueil
chaleureux, l'aimable hospitalité et la
sollicitude bienveillante qu'il nous a
témoignée tout au long de ce travail.

A Monsieur le Professeur Claude MOREL
Professeur de Microbiologie
à la faculté de Médecine de Caen.

- Qui nous a communiqué le sujet et les documents concernant cette thèse.

- Qui nous fait l'honneur d'en accepter la présidence.

- Qu'il trouve ici l'hommage de notre respectueuse gratitude pour l'accueil chaleureux, l'aide inestimable et la sollicitude bienveillante qu'il nous a témoigné tout au long de ce travail.

Aux membres de mon Jury.

Monsieur le Professeur LHIRONDEL

dont les observations ont permis d'illustrer
ce travail.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre
profond respect.

Monsieur le Professeur Agrégé DAVERNE

qui nous fait l'honneur d'accepter de juger
cette thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de notre
profonde gratitude.

Monsieur le Docteur ARONDEL

dont la bienveillance à notre égard a permis
que soit réalisée cette thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de notre
respectueuse reconnaissance.

A mes MAITRES,

de la faculté de Médecine de CAEN.

Soyez assurés de ma profonde reconnaissance
pour l'enseignement que vous m'avez prodigué
au cours de mes années d'études.

A mes MAITRES,

de la faculté de Médecine de CAEN.

Soyez assurés de ma profonde reconnaissance
pour l'enseignement que vous m'avez prodigué
au cours de mes années d'études.

Aux Laboratoires ALLARD

qui m'ont aimablement communiqué une partie
de la documentation bibliographique.

Je les en remercie.

P L A N

- Introduction

I - Préambule

II - Place de l'HETACILLINE parmi les pénicillines.

III - Revue générale sur l'HETACILLINE.

IV - Etude à Caen : in vitro
in vivo

V - Commentaires des résultats :

- comparaison avec ceux des autres auteurs
- conclusion.

VI - Bibliographie.

- INTRODUCTION -

Il n'est guère de jour, dans l'exercice de la médecine praticienne actuelle, où le médecin ne soit confronté avec quelques problèmes de pathologie infectieuse. Et les méthodes thérapeutiques modernes, d'inspiration allopathique, conduiront souvent le praticien à prescrire ce médicament remarquable qu'est l'antibiotique.

Ce geste thérapeutique, dont l'opportunité, eu égard aux données scientifiques et médicales actuelles, ne saurait être contesté dans la plupart des cas, mérite cependant la plus grande attention de la part du médecin.

Car si l'effet souhaitable d'un antibiotique est facile à énoncer :

- bonne absorption digestive.
- diffusion dans tous les tissus à une concentration suffisante.
- spectre antimicrobien comprenant le maximum, sinon tous les germes rencontrés en pathologie humaine.
- absence totale de toxicité aigue ou chronique, quelles que soient les doses.

l'effet obtenu avec les très nombreux antibiotiques mis actuellement à la disposition du médecin ne répond pas toujours à ces exigences.

Et, dans la lente progression vers l'antibiotique idéal, nous avons cru pouvoir retenir un antibiotique récent, appartenant au groupe des bêtalactamines : l'HETACILLINE.

Ce travail se propose, dans une première partie, d'étudier les propriétés microbiologiques et pharmacologiques de l'hétacilline, afin d'en dégager les qualités et les imperfections, et de la situer au sein des pénicillines hémisynthétiques, en particulier par rapport à l'ampicilline.

Une deuxième partie sera consacrée à son étude clinique, illustrée de 19 observations de pédiatrie de l'hôpital de Caen, et comparée aux résultats obtenus par les autres auteurs.

CHAPITRE I

- PREAMBULE -

P R E A M B U L E

Dans ce siècle de frénésie, d'intense agitation, nous assistons depuis la fin de la deuxième guerre mondiale, à une série de découvertes et de progrès, qui, sur le plan scientifique, médical, culturel, et socio-économique, ont bouleversé notre manière de vivre.

Ainsi, le médecin à la fin du siècle précédent, n'avait bien souvent sur le plan du diagnostic clinique, que fort peu de choses à nous envier, car la minutie extrême et la grande finesse avec lesquelles il menait ses observations lui permettaient de faire des diagnostics précis sans l'aide des examens para-cliniques. Certes, il avait davantage le loisir de perfectionner la technique de l'examen physique que le médecin surmené d'une banlieue grouillante d'aujourd'hui.

Mais, lorsqu'ayant diagnostiqué une pneumonie, il se préparait à rédiger son ordonnance, après avoir gravement trempé sa plume d'oie dans l'encrier, il devait ressentir quelque embarras quant à l'efficacité de la thérapeutique proposée.

En effet, depuis Hippocrate, en passant par l'époque de Molière, où la thérapeutique universelle est satyriquement stigmatisée par Diafoirus proclamant solennellement ces vers célèbres :

"Clysterium donare

Postea seignare

Ensuitta purgare."

Les possibilités thérapeutiques anti-infectieuses sont restées extrêmement restreintes, et notre praticien d'alors hésite entre l'expectation médicale, la saignée générale ou les émissions sanguines par application de sangsues ou de ventouses scarifiées, voire quelque vésicatoire.

Pour soigner cette pneumonie, il préconisera peut-être un julep de dix centigrammes de tartre stibié, à moins qu'il ne préfère une potion d'ipéca additionnée de sulfate de quinine.

Cinquante ans passent ; un progrès formidable, une révolution vient bouleverser la thérapeutique anti-infectieuse : la découverte des antibiotiques. C'est une étape prodigieuse et une grande victoire de la médecine contre la maladie.

En 1974, un malade trouve naturel, voire exige, d'être guéri rapidement d'une pneumonie, et le médecin prescrit sur son ordonnance un antibiotique qu'il peut choisir parmi des centaines mis à sa disposition. Mais il y a moins d'un demi-siècle, la pénicilline n'était pas encore découverte.

Pour lutter contre les microbes, on disposait seulement de sulfamides, et le ~~prontosil~~, ~~chef de file~~, n'était produit de façon industrielle qu'en 1932.

L'histoire de la pénicilline commence en 1929, date à laquelle Sir Alexander FLEMING a constaté qu'autour d'une large colonie de moisissures, "les colonies de staphylocoques devenaient transparentes et étaient en voie de lyse".

Cette moisissure, que THOM a identifiée à *pénicillium notatum* Westling, élabore une substance retrouvée dans les filtrats de culture qui inhibe la croissance du staphylocoque et celle de nombreux germes.

FLEMING a étudié les propriétés de cette substance qu'il dénomme pénicilline et qu'il utilisait pour isoler *hémophilus influenzae* des produits pathologiques.

Les observations de FLEMING ont été à la base de l'étude des antibiotiques qui ont révolutionné la thérapeutique des maladies infectieuses.

En 1941, des savants de l'école d'Oxford, FLOREY, CHAIN et HEATHLEY entreprennent l'étude systématique des conditions de culture du *pénicillium notatum*, de l'extraction, de la purification et des dosages de la pénicilline.

Ils constatent la guérison rapide de malades atteints de pneumonie et de furonculose grave, lorsqu'ils sont traités par la pénicilline. Ils entreprennent la fabrication de la pénicilline sur une grande échelle pour répondre aux nécessités de la guerre, aux Etats-Unis et au Canada.

Ainsi naquit le premier antibiotique et l'on imagine quelle émotion et quels espoirs durent faire naître ces premiers milligrammes de poudre jaune, et avec quelle parcimonie, quelle précaution extrême on dut l'administrer aux premiers malades qui en bénéficièrent.

Depuis ces jours glorieux, les progrès incessants, tant dans les méthodes de production, que dans la découverte ou la synthèse de nouveaux composés doués de propriétés antibiotiques ont abouti à une pléthore de substances antibiotiques. Les laboratoires, fort diligents et persuasifs dans leur concurrence, s'empressent de présenter les nouveaux produits au praticien au fur et à mesure de leur mise sur le marché, et en vantent les qualités toujours améliorées. Aussi le médecin est-il parfois bien embarrassé pour donner la préférence à une substance plutôt qu'à une autre.

En effet, depuis 1940, où il suffisait de quelques dizaines de milligrammes de pénicilline pour venir à bout de la plupart des germes qui se montraient particulièrement sensibles à ce produit neuf, la multiplicité et la répétition des traitements ont sélectionné des souches microbiennes. Ces microorganismes se montrent résistants à un nombre croissant d'antibiotiques, et l'on peut se demander si certains germes ne deviendront pas résistants à tous les antibiotiques, ce qui nous replacerait dans la situation d'impuissance du médecin du siècle précédent.

Aussi, conscient de l'importance et de la gravité de la prescription des antibiotiques, et soucieux d'en bien connaître les possibilités, est-ce avec grand intérêt que nous consacrerons les pages qui vont suivre à l'étude d'un nouvel antibiotique de la série des pénicillines : l'HETACILLINE.

CHAPITRE II

PLACE DE L'HETACILLINE PARMI
LES PENICILLINES.

LES PENICILLINES

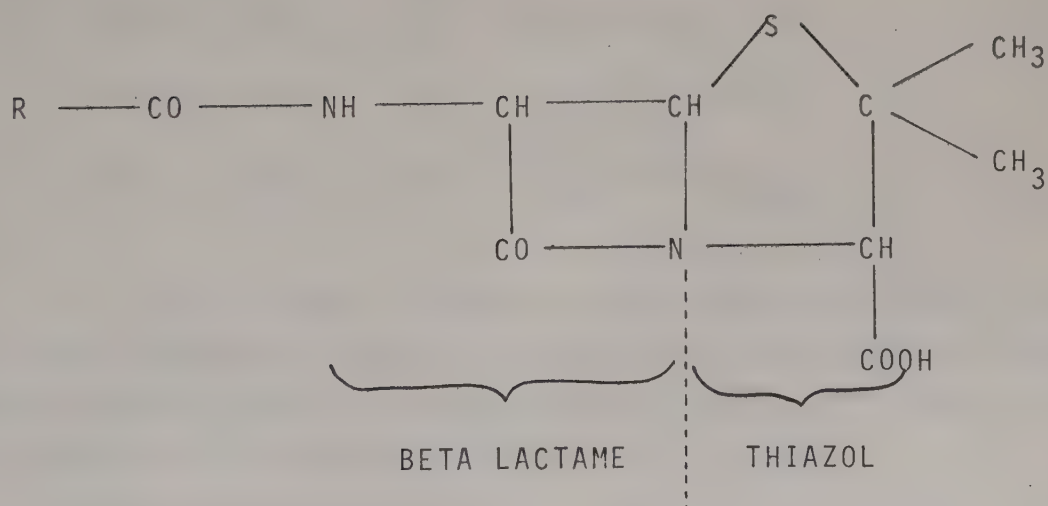
L'HETACILLINE est un antibiotique à large spectre du groupe des bêta-lactamines.

Le terme bêta-lactamine désigne une structure chimique cyclique qui caractérise les Pénicillines et les Céphalosporines.

La structure chimique commune et caractéristique des pénicillines se compose de deux cycles :

le cycle bêta-lactame

le cycle thiazol.



Le cycle thiazol est diméthylé et porte une fonction acide qui permet d'obtenir des sels.

Sur le cycle bêta-lactame se greffe une chaîne latérale $— R$ dont la structure caractérise chaque type de pénicilline et lui donne son individualité pharmacologique et ses propriétés thérapeutiques.

CLASSIFICATION

Les pénicillines utilisées en thérapeutique se divisent en deux groupes :

- 1°) les pénicillines naturelles
- 2°) les pénicillines hêmi-synthétiques.

1°) LES PENICILLINES NATURELLES

Produites naturellement par des cultures de *pénicillium notatum* ou de *pénicillium chrysogênum*, elles sont constituées par un mélange de plusieurs pénicillines, différentes par leur chaîne latérale —R :

Pénicilline G : $R = -CH_2 - C_6H_5$

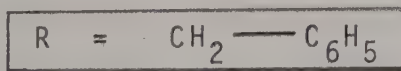
Pénicilline F : $R = -CH_2 - CH=CH - CH_2 - CH_3$

Pénicilline X : $R = -CH_2 - C_6H_4 - OH$

Pénicilline K : $R = -(CH_2)_5 - CH_3$

Pénicilline V : $R = CH_2 - O - C_6H_5$

La pénicilline G ayant les propriétés les plus intéressantes, les méthodes de production devaient s'orienter de façon à favoriser sélectivement la biosynthèse de cette dernière, c'est-à-dire la greffe d'une chaîne latérale de structure :



Ce résultat fut obtenu par les biochimistes qui inclurent dans le milieu de culture une substance précurseur : le phénylacétamide.

Jusqu'à cette étape, la production de pénicilline est encore naturelle, il s'agit d'une biosynthèse.

Les propriétés pharmacologiques et thérapeutiques de l'antibiotique ainsi obtenu présentent des inconvénients :

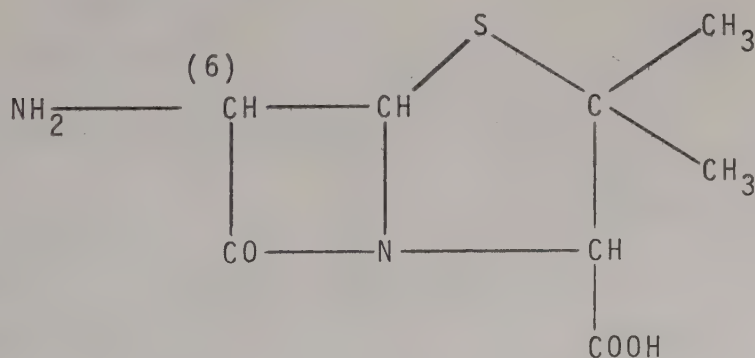
- 1° - Instabilité dans le suc gastrique acide.
- 2° - Destruction par les pénicillinases bactériennes entraînant l'ouverture du cycle bêta-lactame en I—7.
- 3° - Spectre antibiotique peu étendu, en particulier vis-à-vis des germes gram négatifs.
- 4° - Elimination rénale très rapide.
- 5° - Faible pénétration dans le L.C.R.
- 6° - Fréquence importante des réactions d'hypersensibilisation.

Aussi les biochimistes ont-ils tenter de synthétiser, à partir du noyau initial de la pénicilline, de nouveaux produits aux qualités supérieures, en greffant par des méthodes chimiques, des chaînes latérales obtenues par synthèse.

C'est ainsi que sont obtenues :

2°) LES PENICILLINES HEMISYNTHETIQUES

Le noyau de base des pénicillines hémisynthétiques est constitué par l'acide 6 amino- pénicillanique ou 6-A.P.A.

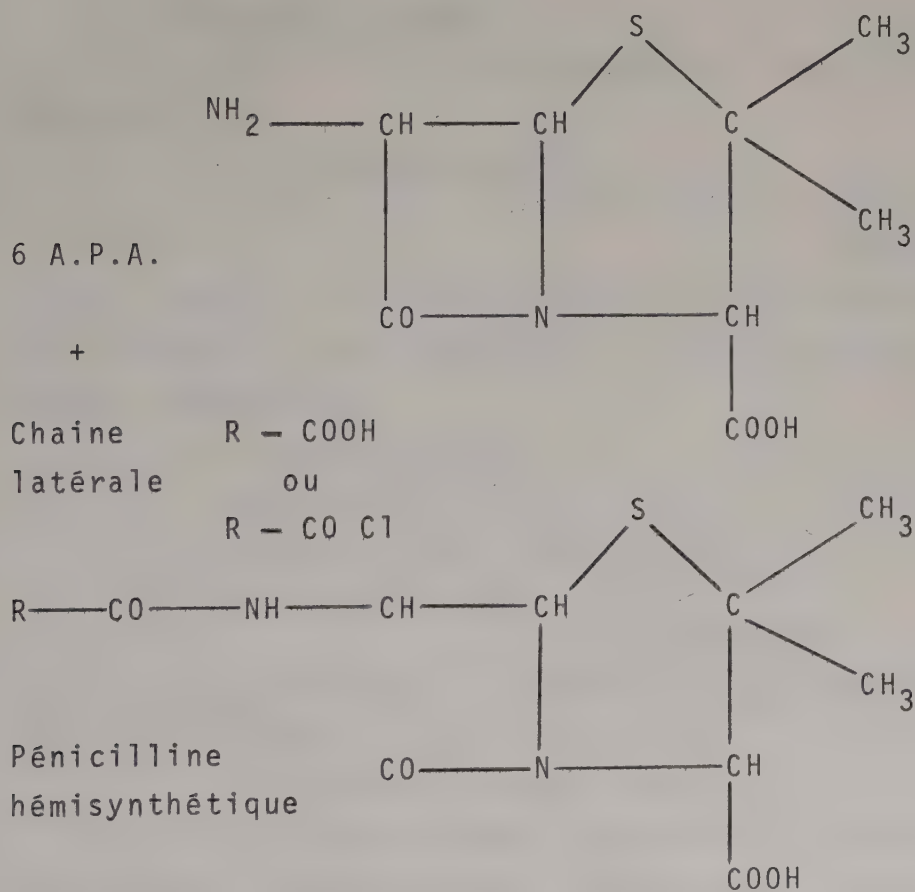


Acide 6 amino pénicillanique.

L'obtention de l'acide 6-Amino-Pénicillanique peut se faire de différentes façons :

- Biosynthèse sans introduire de précurseur.
- Hydrolyse enzymatique de la pénicilline G, soit par des enzymes extracellulaires de type amidase, produits par certaines souches d'actinomycètes, soit par l'amidase intracellulaire d'*Escherichia coli*. (C'est cette dernière méthode qui sert aujourd'hui à la préparation industrielle de l'acide 6-amino-pénicillanique.)

Chaque nouvelle chaîne latérale greffée produit une nouvelle pénicilline hémisynthétique, et, parmi les centaines de produits ainsi obtenus dans les laboratoires de recherche, certains se sont révélés avoir des propriétés antibiotiques accrues et sont venues grossir l'arsenal thérapeutique.



Les multiples pénicillines hémisynthétiques obtenues possèdent des propriétés différentes ; selon leur résistance au milieu acide gastrique, leur insensibilité aux pénicillinases et leur spectre antibactérien, les pénicillines peuvent être classées en trois groupes :

A - Premier groupe

Pénicillines acido-stables, administrables per os, dont le spectre antibactérien est superposable à celui de la pénicilline G, sensibles aux pénicillinases.

On peut citer dans ce groupe :

- la benzathine pénicilline : EXTENCILLINE *
(phényl-acétamido)I-pénicillanate de bis (benzyl-amino)I, 2-éthane.

- la clométocilline : RIXAPEN *
sel potassique de l'acide (dichloro 3, 4-phényl) 2-méthoxy 2-acétamido 6-pénicillanique.

B - Deuxième groupe

Pénicillines résistantes à la pénicillinase staphylococcique.

a - non acido-stable

C'est le cas de la méticilline : FLABELLINE *
PENISTAPH *

acide (diméthoxy-2, 6 benzamido) -6 pénicillanique.

Ces substances, détruites par l'acidité gastrique n'existent qu'en formes injectables.

b - acido-stable

Nous citerons ici :

- l'oxacilline : BRISTOPEN *

- la cloxacilline : CLOXIPEN *
STAPHYBIOTIC*

acide [(chloro-2 phényl) -3 méthyl -5 isoxazole carbamido -4]
-6 pénicillanique.

- la dicloxacilline : DICLOCIL *

Ces antibiotiques sont particulièrement indiqués dans les infections à staphylocoques sécréteurs de pénicillinase. Ils sont surtout actifs sur les germes gram positif.

C - Troisième groupe

Ce groupe comprend des pénicillines dont le spectre antimicrobien, élargi, couvre non seulement la plupart des germes gram positif, mais également un bon nombre de germe gram négatif, y compris pour l'une d'entre elles le bacille pyocyanique : pseudomonas aeruginosa.

a - non acido-stable

- la carbénicilline : PYOPEN *

sel disodique de l'acide alpha carboxyl benzyl-pénicillanique.

Tout l'intérêt de ce produit tient dans son activité sur le pseudomonas aeruginosa, sur certains proteus ampicillino résistants, et sur des germes plus rares comme les Moraxelles II, les Serratia. Mais son administration parentérale exclusive en restreint les indications.

b - acido-stable

- l'ampicilline : PENBRITINE *

PENICLINE *

TOTAPEN *

acide (amino-2 phényl-2 acétamido) 6 pénicillanique.

Les propriétés chimiques, bactériologiques et pharmacologiques de cette pénicilline hémisynthétique en font un antibiotique remarquable et constitue une étape vers l'antibiotique idéal.

En effet, parfaitement absorbé par la muqueuse digestive, bien toléré, actif sur la plupart des germes gram positifs et gram négatifs, c'est une arme précieuse en pathologie infectieuse courante ; cependant il est inactivé par la pénicillinase.

Avec

- l'hétacilline : VERSAPEN *

acide (diméthyl-2,2 oxo-5 phényl-4 imidazolidinyl) -6 pénicillanique.

nous disposons d'un produit qui laisse pressentir l'étape suivante dans la lente progression vers l'antibiotique idéal, en effet l'hétacilline, qui possède les propriétés de l'ampicilline se révèle en plus insensible à l'action de la bêta-lactamase, pendant un délai qui malheureusement ne dépasse pas 30 minutes (10).

CLASSIFICATION DES PENICILLINES

DETROUTE en milieu acide gastrique	Action brève	SENSIBLE à la pénicillinase		RESISTANTE à la pénicillinase	
		Dénomination commune Internatio.	Nom de Spécialité	Dénomination Commune intern.	Nom de Spécialité
		Benzyl-pénicilline sodique Carbénicilline	SPECILLINE G PENICILLINE G PYOPEN	Méticilline Sodique	FLABELLINE PLENISTAPH
	Action prolongée	Procaïne benzyl pénicilline	FLOCILLINE		
		Procaïne benzyl pénicilline et benzyl-pénicilline sodique	BIPENICILLINE		
		Benzyl-pénicilline sodique et benethamine benzyl pénicilline	BICLINOCILLINE		
		Benzyl pénicilline sodique et clémizole benzyl pénicilline	BELLOCILLINE		
		Pénéthacilline	BRONCHOCILLINE		
RESISTANTE à l'acidité stomacale	Action brève	Phénoxyméthyl-pénicilline	ORACILLINE	Oxacilline sodique	BRISTOPEN
		Phénéticilline potassique	PENIPLUS SYNTHECILLINE	Dicloxacilline sodique	DICLOCIL
		Ampicilline	PENBRITINE TOTAPEN PENICLINE	Cloxacilline sodique	STAPHYBIOTIC CLOXPEN
		Métampicilline sodique	SUVIPEN		
		Hétacilline	VERSAPEN	Hétacilline30'	
	Action prolongée	Benzathine benzyl pénicilline	EXTENCILLINE		
		Benzyl-pénicilline sodique et benzathine benzyl pénicilline	PENEXTILLINE		
		Clométocilline	RIXAPEN		

C H A P I T R E I I I

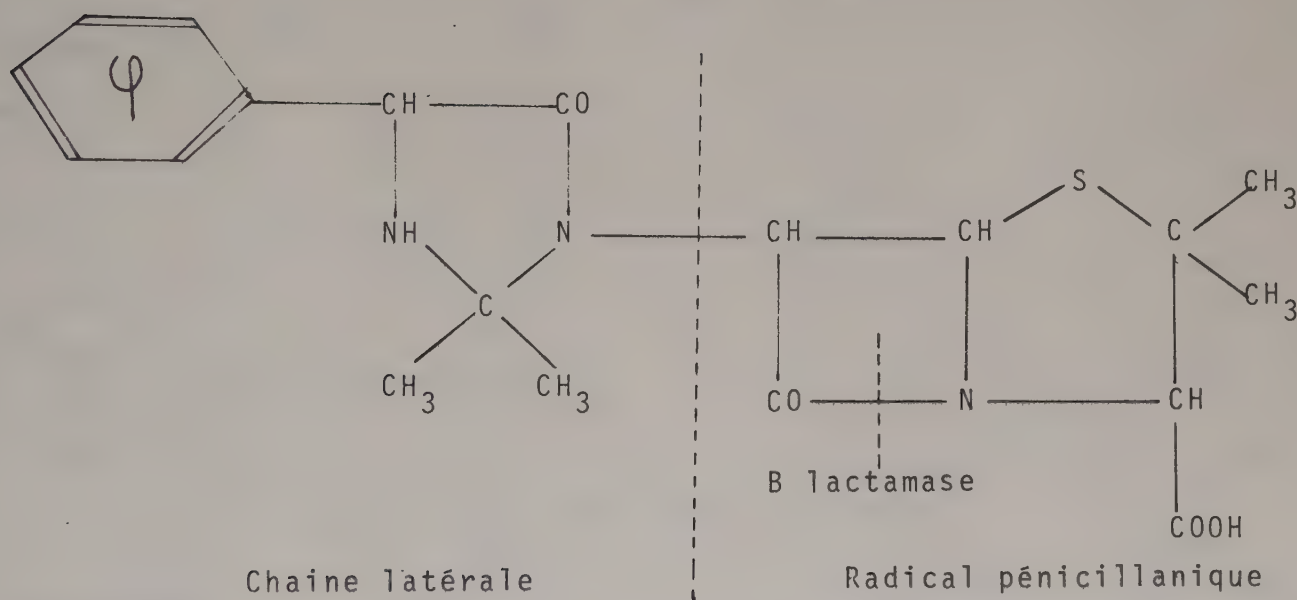
REVUE GENERALE SUR L'HETACILLINE.

- 1 - Synthèse. Hydrolyse.
- 2 - Propriétés microbiologiques.
 - a - Spectre d'activité
 - b - Etude de la sensibilité des germes in vitro
- 3 - Etude in vivo.
 - a - Absorption
 - b - Répartition dans l'organisme
 - c - Activité protectrice
 - d - Elimination
- 4 - Toxicité. Tolérance.
 - a - Toxicité
 - b - Tolérance
- 5 - Présentation.

1° - SYNTHÈSE et HYDROLYSE DE L'HÉTACILLINE.

Hétacilline est la dénomination commune internationale de l'acide (diméthyl-2,2 oxo-5 phényl-4 imidazolidinyl-1) 6-pénicillanique.

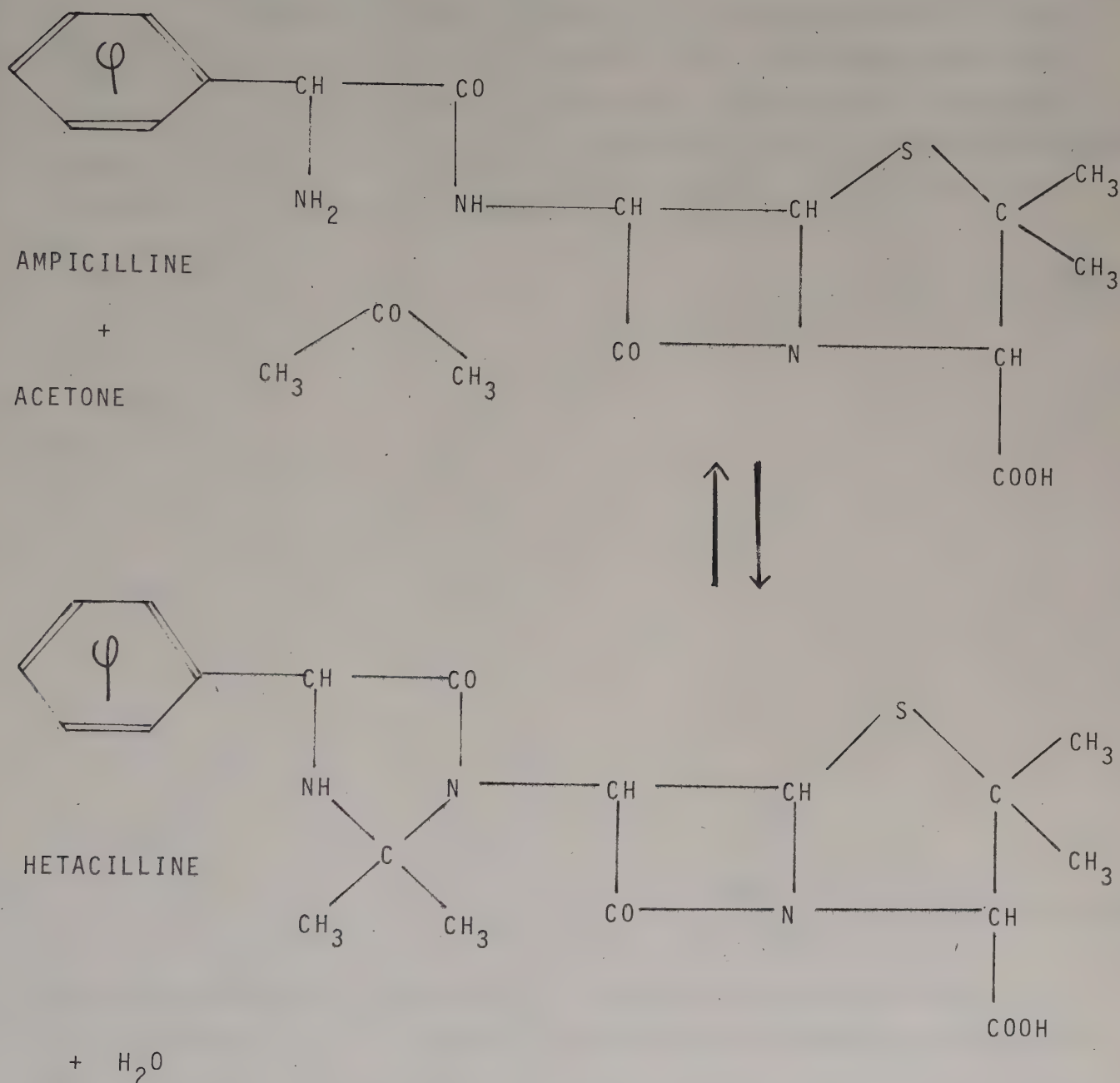
Sa configuration stéréochimique plane ou formule développée peut être figurée de la manière suivante :



C'est au niveau du cycle bêta-lactame, commun aux pénicillines et aux céphalosporines qu'agit la bêta-lactamase, en rompant la liaison amide interne. Cet enzyme est une pénicillinase élaborée en particulier par certaines souches de staphylocoques.

L'ouverture du cycle bêta-lactame par la bêta-lactamase aboutit à la formation d'acide pénicilloïque qui perd son activité

La synthèse de l'hétacilline se fait à partir de l'ampicilline par condensation d'une molécule d'acétone selon la réaction suivante :

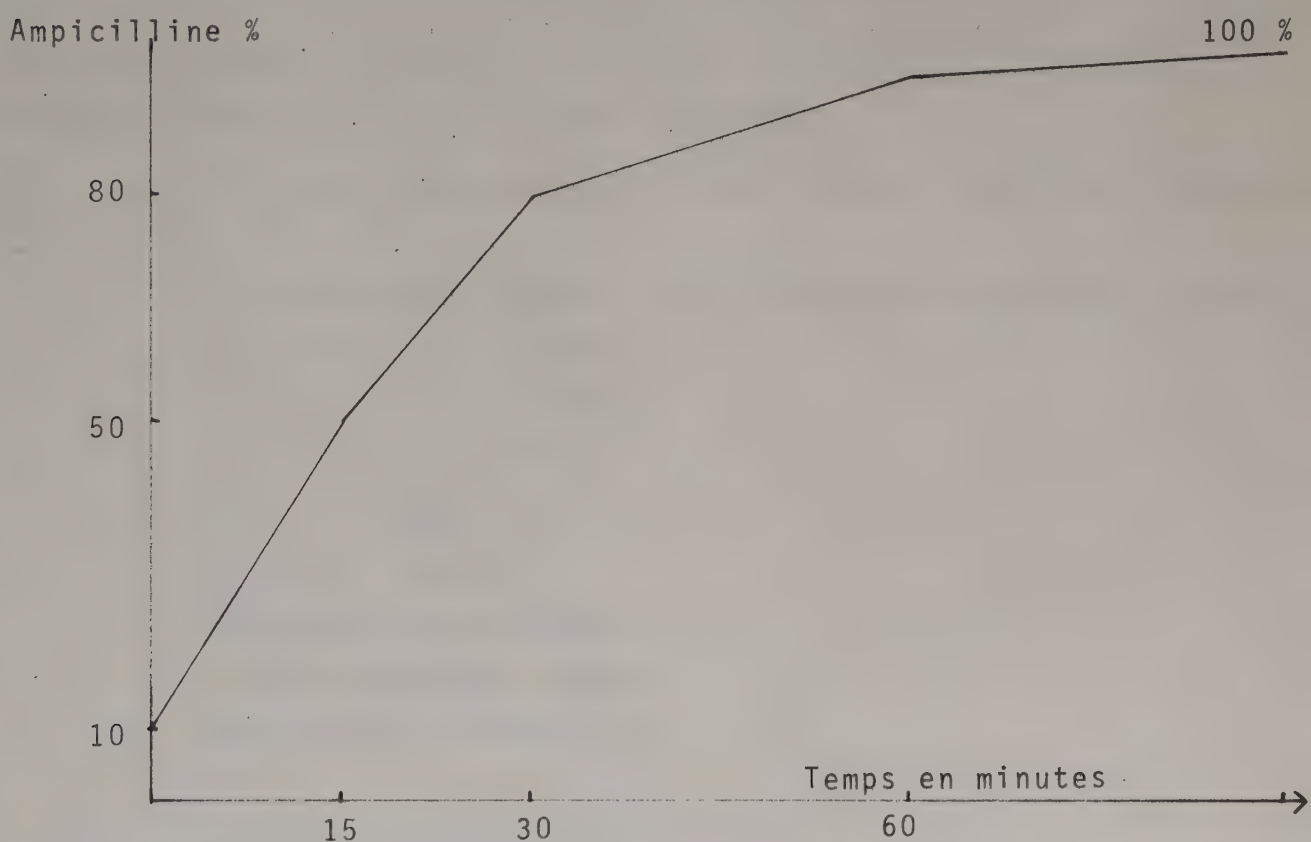


C'est un produit instable et la réaction inverse, l'hydrolyse, se réalise rapidement dans les conditions de température et d'acidité des milieux biologiques.

A 37° et à pH 7, la demie-vie de l'hétacilline (c'est-à-dire le temps au bout duquel la moitié de la quantité initiale est hydrolysée en ampicilline) est compris entre 15 et 30 mn.

Aussi, dans la majorité des travaux de laboratoire et des études pharmacologiques effectuées sur ces deux produits, les auteurs ont conclu à l'identité des propriétés (8,19,31,32,44).

Cependant FAINE et HARPER (10) ont pu montrer in vitro une propriété intrinsèque de l'hétacilline : une résistance transitoire à la bêta-lactamase du bacillus subtilis et l'inhibition transitoire de la croissance de eschérichia coli et de staphylococcus auréus en présence de bêta-lactamase pendant la période où la quantité d'hétacilline hydrolysée est encore faible.



Courbe d'hydrolyse in vitro de l'hétacilline en ampicilline, en milieu aqueux, à 37° C. et pH 7,0 (d'après SUTHERLAND et ROBINSON, 44)

Au bout de 60 minutes il n'y a pratiquement plus d'hétacilline dans la solution.

Cette hydrolyse de l'hétacilline rend compte de la similitude d'action avec l'ampicilline, puisque, hormis la période fugace qui suit la prise du médicament où l'organisme est imprégné par une proportion importante d'hétacilline, l'activité antibactérienne sera le fait de l'ampicilline.

2° - PROPRIETES MICROBIOLOGIQUES.

a - SPECTRE D'ACTIVITE

Nous avons vu dans le chapitre précédent que l'hétacilline faisait partie des pénicillines à large spectre.

MELEKIAN B. et DEBRAY P. (26), ont réalisé l'étude in vitro de la sensibilité des microorganismes sensibles à l'hétacilline et ont montré que son activité antibactérienne s'exerce sur la majorité des germes gram positifs et une grande quantité de germes gram négatifs rencontrés en pathologie humaine.

parmi les germes gram positifs l'hétacilline s'est montrée active sur :

- Staphylococcus auréus (non producteur de pénicillinase)
- Streptococcus viridans
- Streptococcus pyogenes
- Streptococcus fecalis
- Bacillus ceréus
- Bacillus anthracis
- Bacillus subtilis
- Corynébactérium xérosis
- Clostridium perfringens
- Diplococcus pneumoniae

et parmi les germes gram négatifs :

- Hemophilus influenzae
- Klebsiella pneumoniae
- Neisséria catharralis
- Neisséria meningitidis
- Salmonella typhosa

- *Salmonella schottmulleri*
- *Shigella dysentéris*
- *Shigella paradysentéris*
- *Shigella sonnei*
- *Eschérichia coli*
- *Protéus vulgaris*
- *Protéus mirabilis*
- *Vibrio comma*

La sensibilité des germes négatifs comme *protéus vulgaris*, *protéus mirabilis* et *escherichia coli* est à souligner particulièrement, lorsque l'on sait la fréquence avec laquelle on les rencontre en pathologie hospitalière.

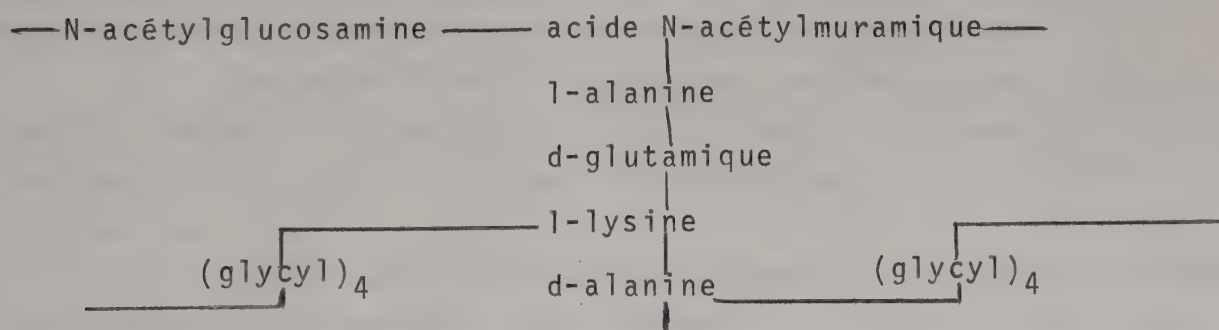
L'hétacilline est bactériostatique à faible dose et bactéricide à dose plus élevée.

Le mécanisme de cette action bactéricide, selon SCHMITT H. (40), se fait par inhibition de la biosynthèse des parois cellulaires des bactéries enveloppant la membrane cytoplasmique.

Cette paroi empêche les déformations et la rupture de la fragile membrane protoplasmique dans un milieu hypotonique.

La paroi cellulaire des bactéries gram positif est moins riche en lipides (1 à 2 %) que celle des bactéries gram négatif.

La paroi cellulaire des bactéries gram positif est formée de chaînes polypeptidiques et de sucres aminés :



Motif de la paroi bactérienne des germes gram positif.

Sous l'influence de la bêta-lactamine s'accumulent des nucléotides particuliers dits "de Park" contenant une chaîne polypeptidique analogue à celle de la paroi cellulaire :

Uridine-diphospho-N-acétylmuramyl-1-alanyl-d-glutamyl-1-lysyl-d-alanyl-d-alanine.

On en déduit que la pénicilline inhibe le transfert du N-acétyl muramyl peptide du nucléotide dans le mucopolysaccharide de la paroi cellulaire.

L'inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire explique les anomalies morphologiques que provoquent les pénicillines : protoplastes, sphéroplastes et lyse bactérienne, et la sensibilité particulière des germes en développement.

Le mécanisme d'action sur les bactéries gram négatif sensibles aux pénicillines semble analogue (40).

b - ETUDE DE LA SENSIBILITE IN VITRO

Cette activité bactériostatique, ou bactéricide de l'antibiotique dépend étroitement de sa concentration, et nous conduit à définir la sensibilité du germe.

Un germe est sensible à un antibiotique lorsque mis en présence d'une concentration définie d'antibiotique, sa prolifération diminue ou est stoppée (bactériostase) ou s'il est détruit (bactéricidie).

Lorsqu'on étudie la sensibilité d'un germe in vitro, en disposant une série de tubes contenant des quantités croissantes d'antibiotiques, on obtient selon la concentration, par rapport au tube témoin, un ralentissement de la croissance, une inhibition de la croissance, une diminution du nombre des bactéries.

Le premier tube qui ne montre pas de culture visible est particulièrement intéressant, car il permet de déterminer la concentration minima inhibitrice de l'antibiotique pour la bactérie étudiée ou C.M.I.

La C.M.I. est une notion fondamentale en matière d'antibiothérapie, car comparée à la concentration sanguine de l'antibiotique utilisé, elle permet de prévoir si une bactérie est sensible, résistante, ou intermédiaire.

Si au laboratoire, on peut faire varier sans difficulté les concentrations de l'antibiotique testé dans le milieu de culture, il n'en est pas de même pour la concentration obtenue in vivo après l'absorption de l'antibiotique.

Les concentrations sanguines ainsi obtenues sont variables mais demeurent comprises entre 2 valeurs minima et maxima que l'on appelle "concentrations critiques".

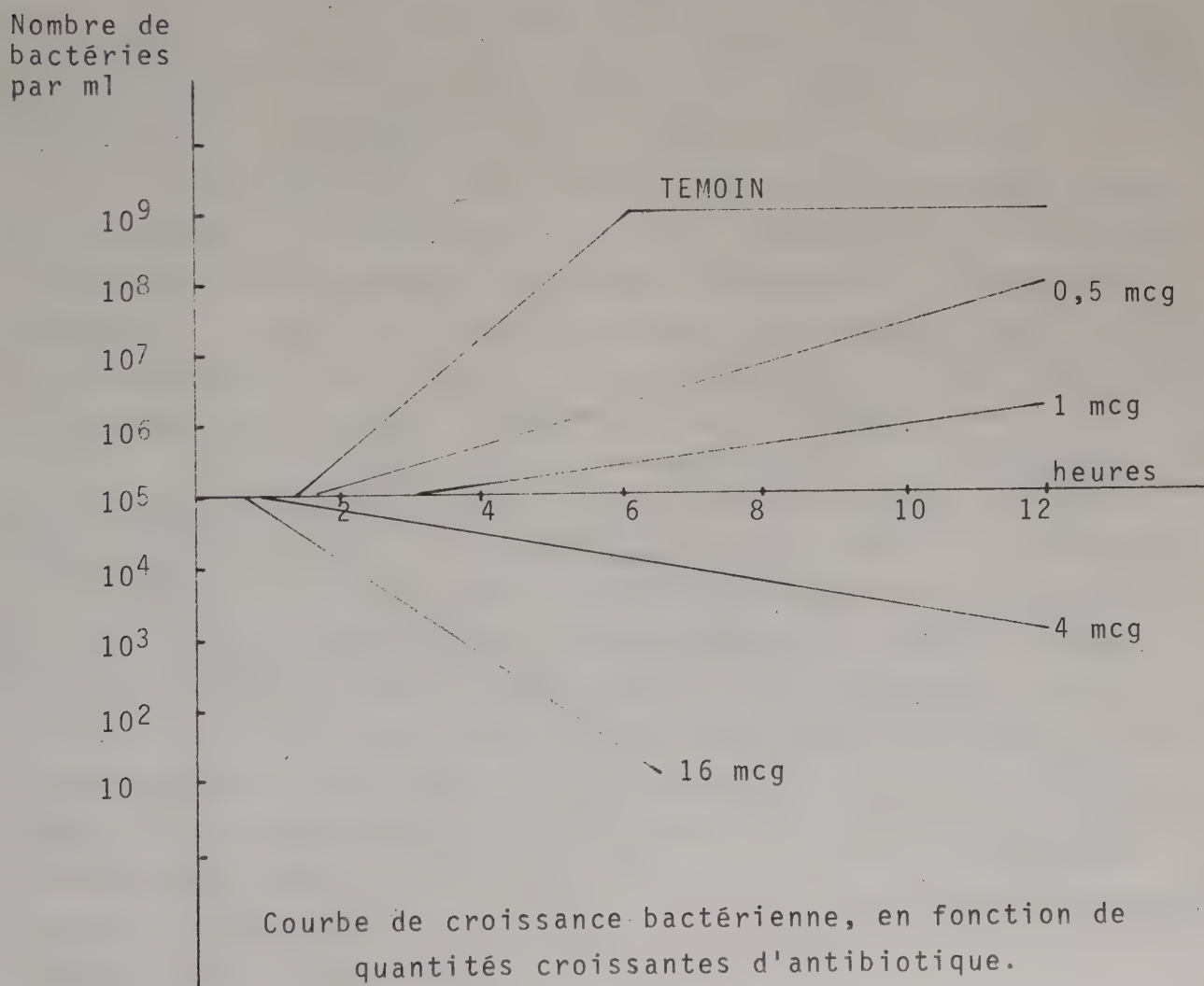
Pour l'ampicilline, les concentrations critiques retenues actuellement sont 2 et 16 mcg/ml.

L'hétacilline s'hydrolysant rapidement en ampicilline il est raisonnable de penser que ses concentrations critiques sont du même ordre de grandeur.

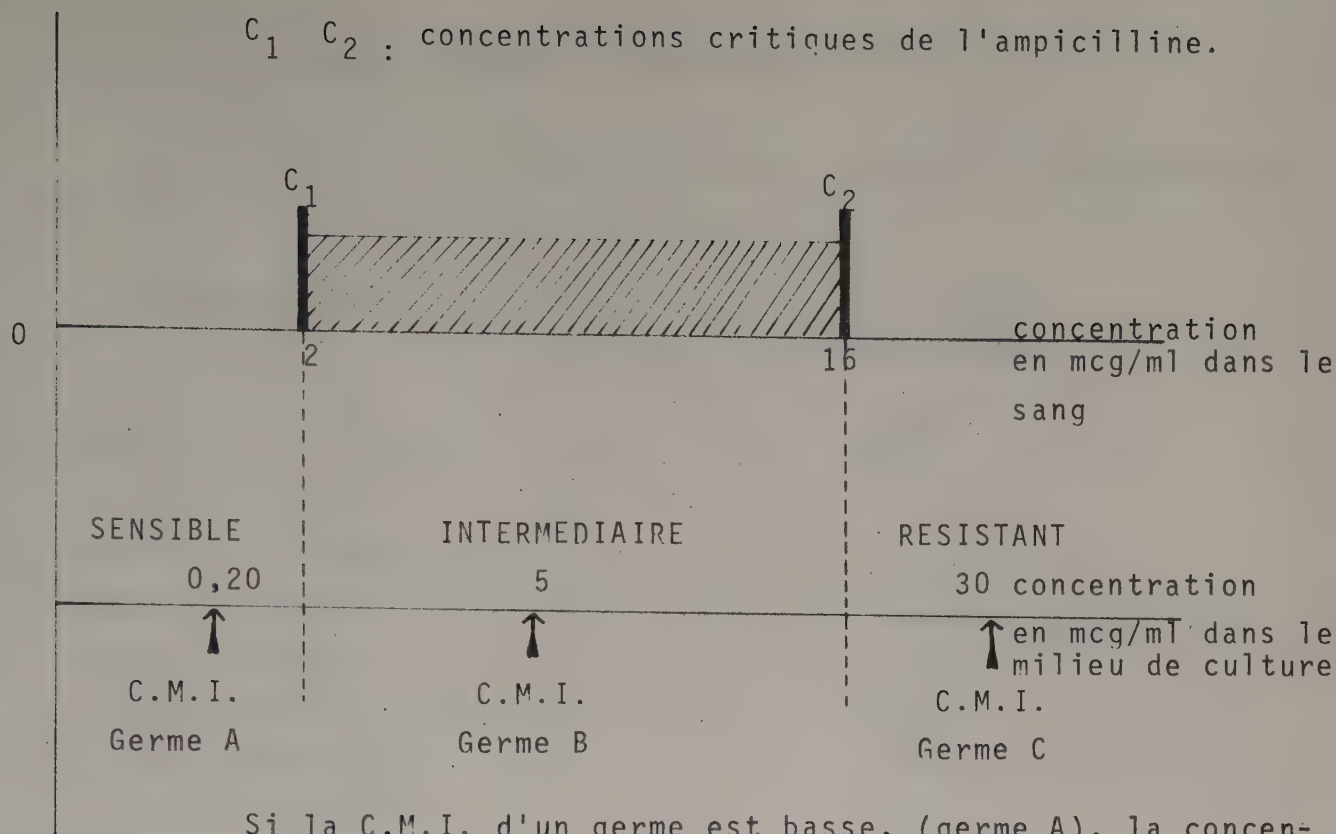
Ainsi, selon que la C.M.I. d'un antibiotique pour une souche microbienne sera inférieure à la concentration critique minimale

- comprise entre les concentrations critiques
- supérieure à la concentration critique maximale

le germe sera qualifié de sensible, intermédiaire, résistant.



C_1 C_2 : concentrations critiques de l'ampicilline.



Si la C.M.I. d'un germe est basse, (germe A), la concentration sérique obtenue après la prise de l'antibiotique est égale ou supérieure à la concentration critique inférieure, le germe est sensible, le traitement a toutes chances d'être efficace.

Au contraire, si la C.M.I. d'un germe est élevée, germe C) et dépasse la concentration critique supérieure C_2 , la prolifération microbienne quoique ralentie, continue, et le germe est résistant. Il faut, si l'on fait abstraction des défenses naturelles de l'organisme et de l'inégale répartition de l'antibiotique selon les organes, ou changer d'antibiotique, ou augmenter les doses.

Enfin existe, entre les concentrations critiques, une zone intermédiaire. Un germe (germe C) dont la C.M.I. s'inscrit dans cette zone verra sa multiplication très ralentie ou stoppée, et cette bactériostase suffit souvent pour aider un organisme dans sa lutte contre l'agression microbienne et amener l'issue favorable. Mais il est logique, dans ce cas d'augmenter les doses.

La C.M.I. de l'hétacilline pour les différentes souches microbiennes est donc très utile à connaître. Plusieurs auteurs (44, 32) l'ont étudiée. Les différences entre les résultats mentionnés proviennent soit de la mise en oeuvre de techniques de dosages différentes, soit de la sensibilité différente des souches microbiennes retenues par les uns et les autres.

a - d'après SUTHERLAND et ROBINSON (44)

C.M.I. d'hétacilline nécessaire pour inhiber la croissance de bactéries pendant 24 heures à 37°C.

Microorganisme	C.M.I. mcg/ml hétacilline
- Eschêrichia coli	2,5
- Klebsiella aerogenes	500
- Salmonella typhi	1,25
- Salmonella typhimurium	1,25
- Shigella flexneri	2,5
- Proteus mirabilis	1,25
- Proteus mirabilis 889	500
- Proteus morganii H	50
- Pseudomons pyocyanea	500
- Hémophilus influenzae	0,5
- Staphylococcus aurêus	0,05
- Staphylococcus aureus (*)	250
- Streptococcus pyogenes	0,02
- Streptococcus pneumoniae	0,05
- Streptococcus fecalis	1,25

La lecture de ce tableau ne laisse pas d'équivoque quant à la sensibilité ou la résistance du germe en cause, du fait des différences nettements marquées.

Pour les germes sensibles, les C.M.I. s'échelonnent de 0,02 à 2,5 mcg/ml, et sont très facilement dépassées par les concentrations d'hétacilline obtenues in vivo.

Mais l'appréciation de la sensibilité n'est pas toujours aussi schématique et aisée, comme l'illustrent les résultats des recherches faites par L. RAVAGNAN et coll. sur l'étude et la

(*) producteur de pénicillinase.

détermination des C.M.I. de l'hétacilline sur 193 souches de germes pathogènes (32) :

- 31 souches de staphylococcus aureus
- 21 souches de Escherichia coli
- 17 souches de Shigella
- 52 souches de Salmonella typhi
- 12 souches de salmonella paratyphi A
- 18 souches de salmonella paratyphi B
- 40 souches de Proteus.

Les milieux de cultures, contenant 8 dilutions différentes d'hétacilline : 0,72 - 1,56 - 3,12 - 6,25 - 12,5 - 25 - 50 et 100 mcg/ml, sont ensemencés avec des échantillons des 193 souches isolées. Ils sont placés à 37°C pendant 18 heures, et l'on détermine la C.M.I. de chaque souche.

La lecture de ces résultats ne permet pas une appréciation aussi catégorique que pour le tableau précédent. En effet, dans une même famille de micro-organismes, certains sont franchement sensibles d'autres franchements résistants, mais bon nombre sont situés dans la zone intermédiaire comprise entre les concentrations critiques, c'est-à-dire une zone d'incertitude relative de l'efficacité thérapeutique.

La conclusion qui vient à l'esprit, devant une telle diversité des résultats obtenus in vitro, est qu'il faudrait connaître le germe responsable de chaque maladie infectieuse et la C.M.I. de l'antibiotique utilisé pour lutter contre le germe, pour être sûr de l'efficacité du traitement. Cette étude de la sensibilité du ou des germes pathogènes à un ou plusieurs antibiotiques constitue l'antibiogramme. Mais dans la pratique médicale courante, du fait des difficultés techniques d'isolement du germe, des délais de mise en culture et d'analyses, l'antibiogramme n'est applicable qu'aux cas d'infections graves ou prolongées.

b - d'après RAVAGNAN et coll. (32)

C.M.I. de l'hétacilline pour 193 souches microbiennes

microorganisme	100	50	25	12,5	6,25	3,12	1,56	0,78mcg/ml
31 staphylococcus aureus		1	3	4	9	13	1	
21 Eschérichia coli	2	1		2	7	9		
17 shigella					2	11	4	
52 salmonella typhi			1	2	3	24	21	1
12 salmonella paratyphi A					5	4	2	1
18 salmonella paratyphi B						8	10	
40 proteus	20	3	2		2	9	4	
	Résistant			Intermédiaire		sensible		

3° - ETUDE DE L'HETACILLINE IN VIVO

Comme on le voit à la lecture des différents résultats, l'effet bactériostatique ou bactéricide de l'antibiotique est étroitement lié à sa concentration

Si, dans les conditions expérimentales du laboratoire, il est aisé de déterminer avec précision la concentration de l'antibiotique, il n'en est pas de même en clinique ; en effet interviennent des facteurs cinétiques qui modifient considérablement l'état statique réalisable in vitro.

Lorsqu'une dose d'hétacilline est ingérée ou introduite dans l'organisme vivant, elle est absorbée et passe dans la circulation sanguine, répartie de façon inégale dans les différents organes, puis éliminée.

Son activité dépend donc de plusieurs facteurs : vitesse d'absorption, concentration suffisamment importante et suffisamment prolongée, répartition dans les différents organes, élimination.

Ces caractéristiques pharmacocinétiques sont examinées ci-après :

a - ABSORPTION.

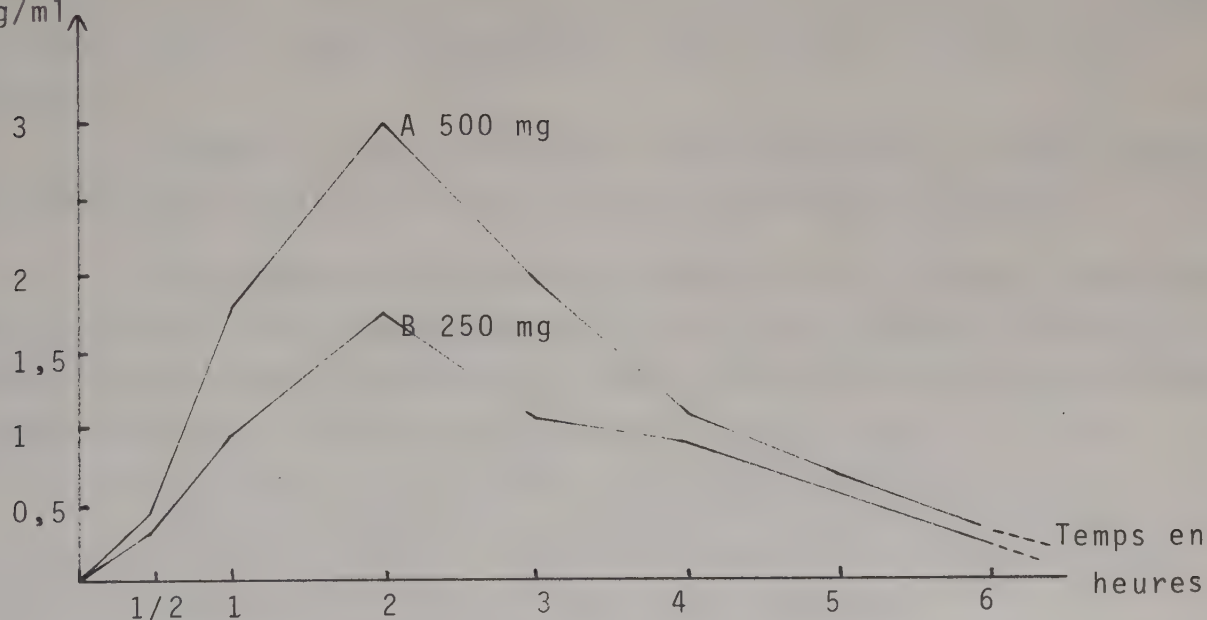
Le but à atteindre est une hétéacillinémie, dont le taux et la durée, par comparaison avec les C.M.I. établies in vitro, permettent de prévoir, pour le moins, un effet bactériostatique.

Il existe 3 voies d'introduction de l'antibiotique dans l'organisme :

- 1° per os
- 2° par voie intramusculaire
- 3° par voie intraveineuse.

1° - Absorption orale de l'hétéacilline.

concentration
sérique en
mcg/ml

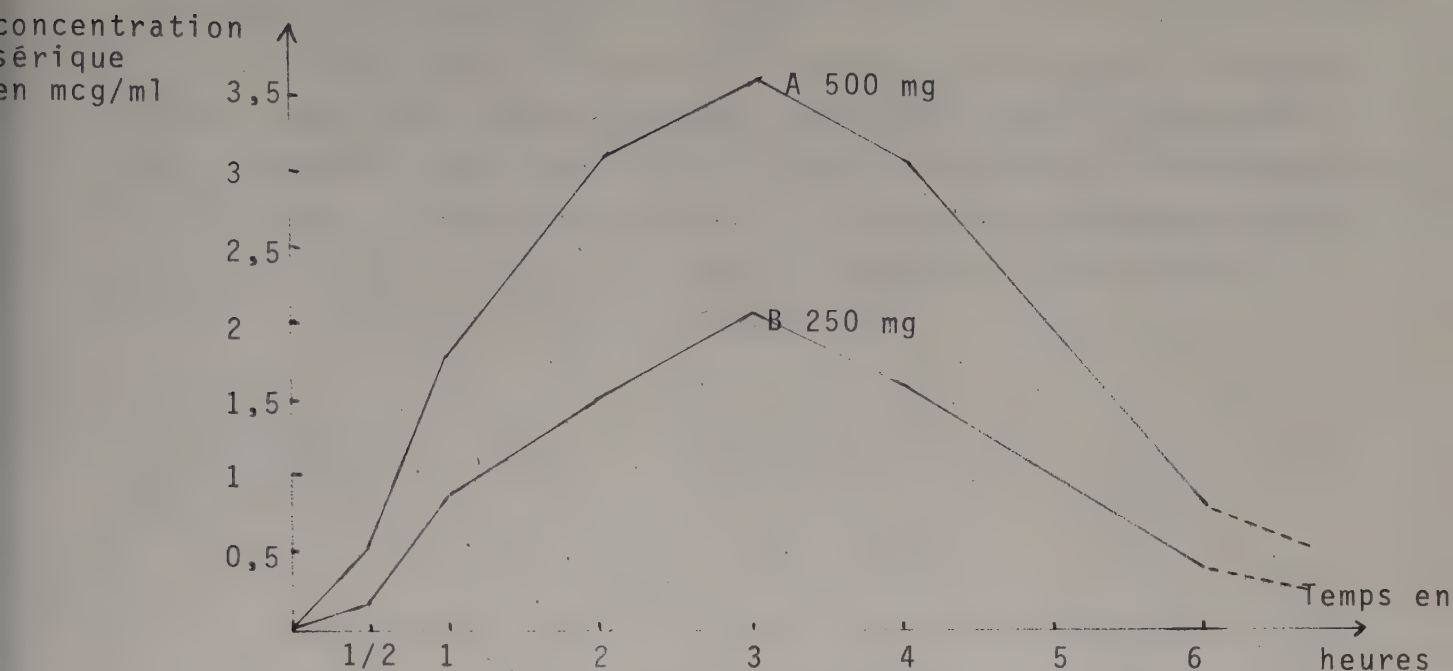


d'après SUTHERLAND et ROBINSON (44)

courbe A : variation de la concentration sérique de l'hétéacilline obtenue après la prise unique per os de 2 gélules de 250 mg, soit 500 mg. courbe B : Evolution de la concentration sérique de

l'hétacilline après prise unique per os d'une gélule de 250 mg.

La prise a lieu après 12 heures de jeûne chez des sujets en bonne santé, adultes, âgés de 18 à 49 ans.



d'après BUNN, MILICICH et LUNN (8).

courbe A : évolution de la concentration sérique d'hétacilline après la prise orale unique de 2 gélules à 250 mg soit 500 mg

courbe B : évolution de la concentration sérique d'hétacilline après la prise orale unique d'une gélule à 250 mg.

Ces auteurs utilisent un protocole qui diffère légèrement du précédent : chez des sujets de 19 à 43 ans, de 60 à 80 kg, en bonne santé, après 12 heures de jeûne, la prise de la dose unique (250 ou 500 mg) se fait avec 400 ml d'eau, et, par la suite, toutes les 2 heures est absorbée une petite quantité d'eau.

Dans ces conditions, l'hétacilline se maintient à un taux plus élevé plus longtemps, l'absorption est plus importante, et partant l'effet thérapeutique prévisible meilleur.

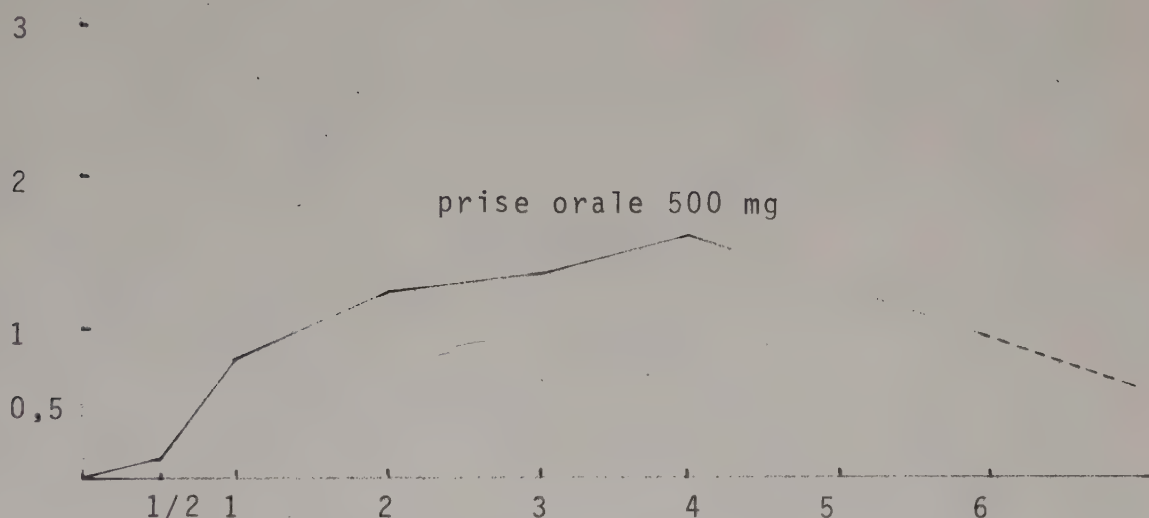
En effet, si l'on suppose un germe dont la C.M.I. est de l'ordre de 1 mcg/ml (par exemple un streptocoque), dans le premier cas, malade à jeun sans boire, cette concentration est atteinte et dépassée pendant un peu plus de 3 heures ; dans le deuxième cas, cette concentration est dépassée pendant 5 heures. Et il suffirait

de renouveler la prise de 500 mg 4 fois par 24 heures, à intervalles réguliers, pour que soit obtenue une hétéacillinémie ne s'abaissant pas au-dessous de 1 mcg/ml.

Bien sûr, en pratique clinique quotidienne, la rigueur de ces conditions expérimentales est difficilement concevable, car la prise à jeun n'est possible que le matin, et les intervalles entre chaque prise varieront avec la fantaisie de chaque malade.

Aussi est-il intéressant d'étudier l'influence du repas sur l'absorption de l'hétéacilline.

concentration
sérique en
mcg/ml ▲



d'après SUTHERLAND et ROBINSON (44)

concentration sérique d'hétéacilline obtenue après la prise orale unique de 500 mg d'hétéacilline suivie d'un repas comprenant des oeufs, du bacon, du pain et du café (breakfast).

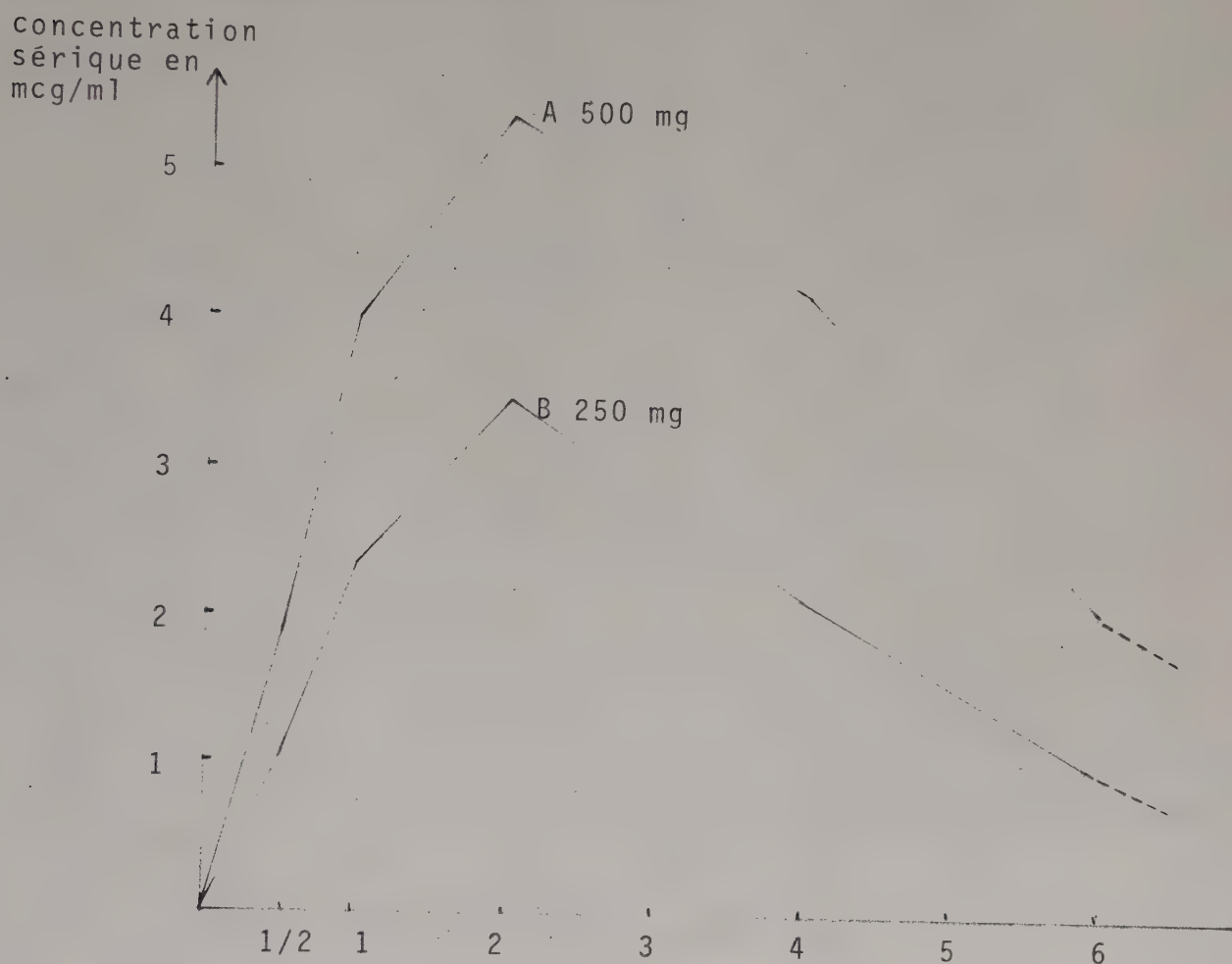
Par rapport à la prise de l'antibiotique en restant à jeun, il se produit un retard à l'absorption, une diminution importante du taux maximum obtenu, et un étalement de l'hétéacillinémie, dont l'ascension et surtout la diminution sont très progressives, s'étendant à un niveau efficace au-delà de 8 heures.

Dans la pratique clinique quotidienne, ou l'on est amené à prescrire l'administration d'hétéacilline en 3 prises effectuées

avant les principaux repas, qui pour la majorité des français, ont lieu vers 7 h, 12 h 30 et 20 h, on peut raisonnablement espérer une concentration sérique suffisante s'étalant sur tout le nycthémère.

2° - Absorption après administration intramusculaire

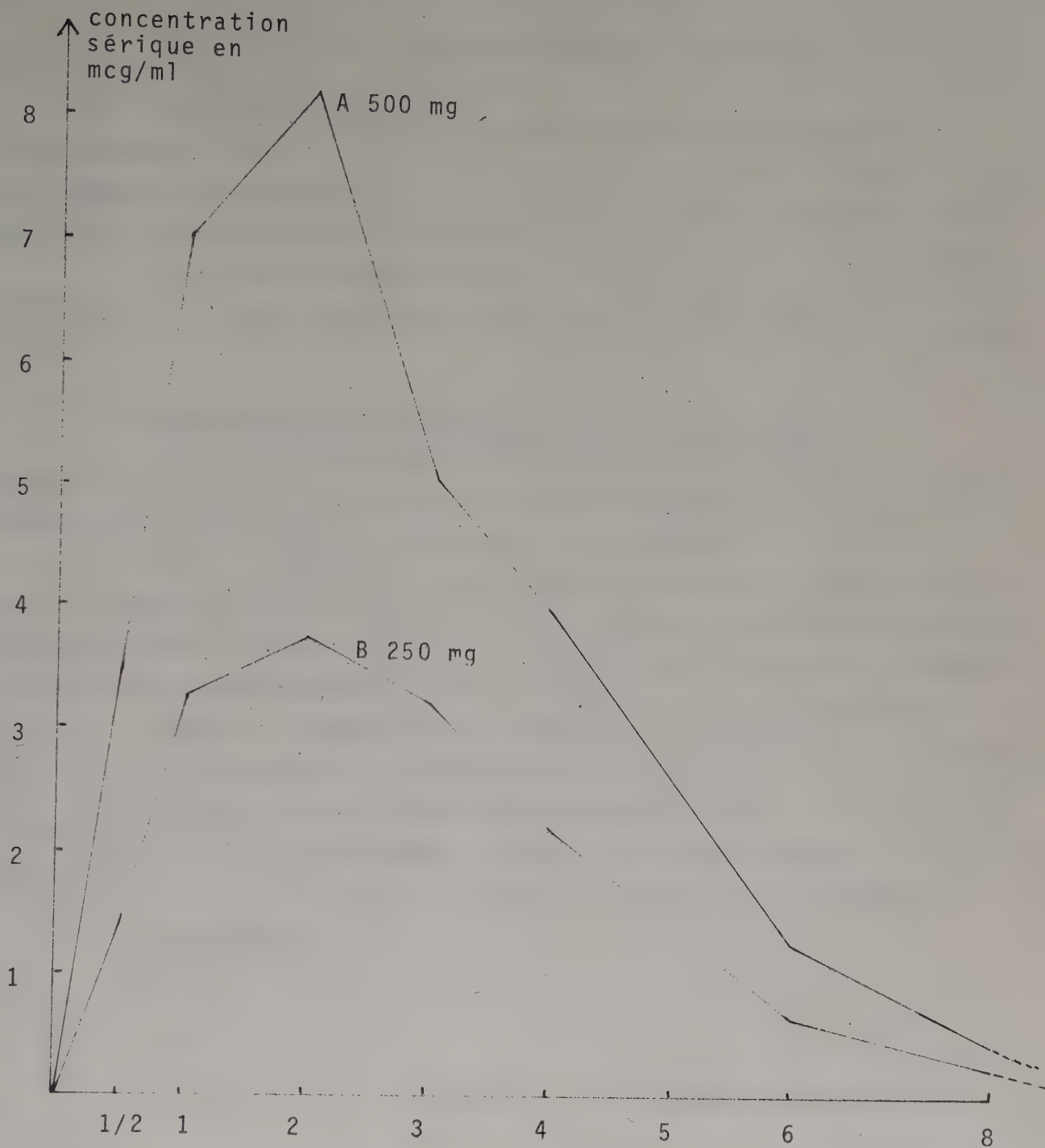
L'hétacilline dissoute dans 2 ml d'eau stérile est injectée immédiatement par voie intramusculaire profonde dans le quadrant supéro-externe de la cuisse.



d'après SUTHERLAND et ROBINSON (44)

Evolution de la concentration sérique après une injection intramusculaire unique de 500 mg (courbe A) ou 250 mg (courbe B).

La concentration sérique qui s'élève rapidement, atteint son maximum à la 2ème heure et se maintient à un taux élevé jusqu'à la 6ème heure.



d'après BUNN, MILICICH et LUNN (8)

Evolution de la concentration sérique d'hétacilline après une injection intramusculaire profonde unique de 500 mg (courbe A) et de 250 mg (courbe B).

Les dosages, effectués jusqu'à la 8 me heure après l'injection proviennent de 20 sujets à jeun.

Les taux obtenus sont supérieurs aux résultats précédents, surtout pour l'injection de 500 mg d'hétacilline.

Dans les deux séries de travaux, le maximum est atteint à la 2ème heure après l'injection.

La persistance d'une concentration élevée pendant plusieurs heures est une propriété plus particulière à l'hétacilline, qui apparait également dans les expérimentations faites par les 2 groupes d'auteurs, dans une étude comparative avec l'ampicilline.

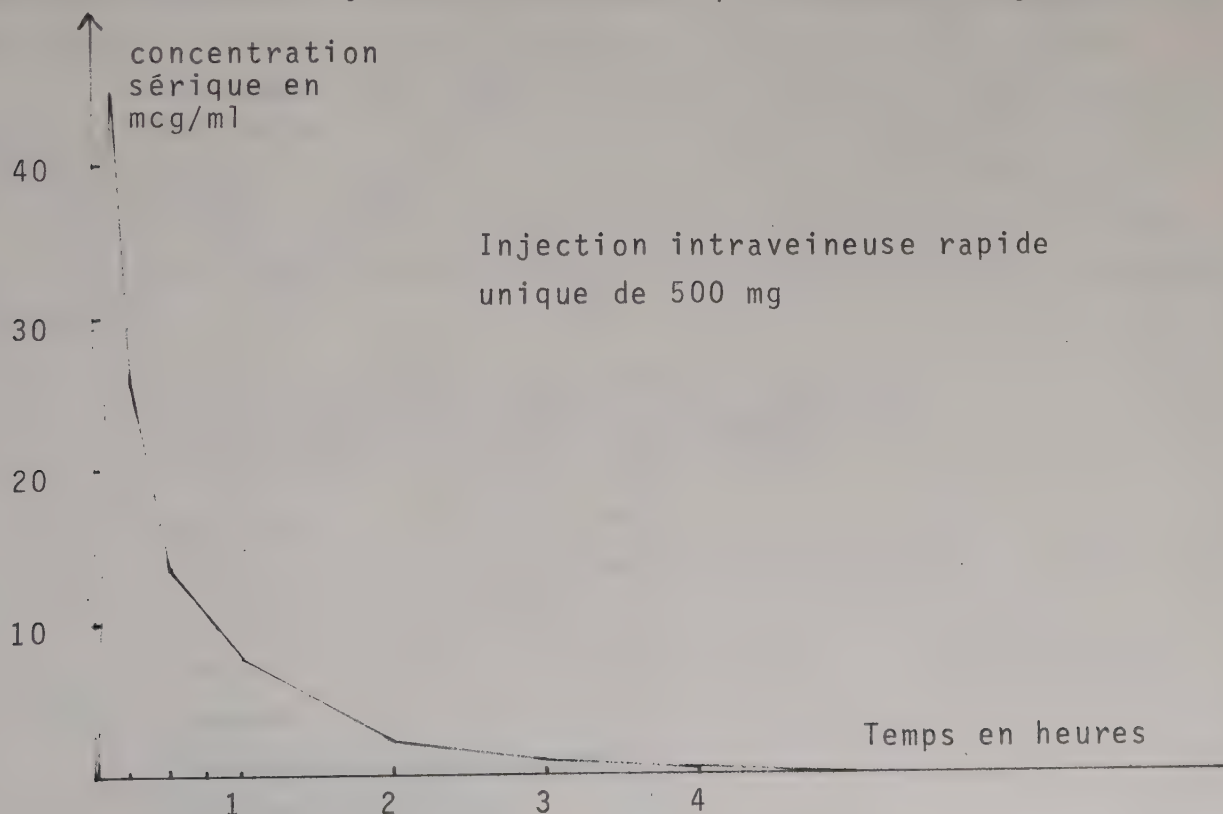
Une autre différence avec l'ampicilline est, pour cette dernière, un niveau plus élevé des taux maximum obtenus à la 2ème heure.

3° - Administration intraveineuse de l'hétacilline.

La voie d'administration intraveineuse présente l'avantage d'une concentration maximale très rapidement obtenue, et la possibilité de maintenir longtemps un taux élevé.

Nous n'avons pas trouvé parmi les auteurs cités, d'étude sur la concentration sérique obtenue pendant et après une perfusion d'hétacilline. Il est vrai que l'indication en est moins fréquente et le protocole expérimental plus difficile à mettre en oeuvre.

Quant à l'injection intraveineuse unique rapide, en dehors de l'induction rapide d'un taux élevé d'antibiotique, pris en relai par une perfusion ou une injection intramusculaire, son indication en thérapeutique est également limitée, mais elle permet d'atteindre des taux très élevés, dans les minutes qui suivent l'injection.



b - REPARTITION DE L'HETACILLINE DANS L'ORGANISME

Dans l'organisme, l'hétacilline sérique se répartit dans les différents organes de façon inégale et subit un cheminement circulatoire qui va amener des concentrations importantes dans certains organes.

Lorsque l'absorption se fait par voie intestinale, l'hétacilline, acheminée par la circulation portale, se concentre d'abord au niveau du foie, où elle ne subit pas de dégradation.

Une partie est concentrée et éliminée par les voies biliaires. Parvenue dans l'intestin, elle est à nouveau résorbée. Ainsi se crée un cycle entéro-hépatique avec les conséquences heureuses qu'on peut en espérer en cas d'infection des voies biliaires.

De la circulation générale, l'hétacilline diffuse dans les tissus musculaire, pulmonaire, cardiaque, dans les cavités pleurales, articulaires, puis est finalement concentrée et éliminée par le rein, sous forme active, ce qui permet une bonne action au niveau des voies urinaires.

La concentration tissulaire, chez l'homme, est difficilement mesurable. Seuls permettraient de conclure des dosages systématiques tissulaires, ce qui, eu égard aux techniques actuelles de prélèvement in vivo, est difficilement réalisable chez l'homme.

Des études sont cependant faites par de nombreux auteurs, dans le monde entier, à partir d'organes ou de fragments de tissus prélevés au cours d'interventions chirurgicales, ou post-mortem, à l'aide de techniques de dilution isotopique d'antibiotique marqués, et une étude faite sur l'ampicilline (47) montre les résultats suivants :

Concentration de l'ampicilline dans les
tissus humains d'après R.C. WOERHLE

- urines	++
- rein	+++
- bile	+++
- foie	+++
- poumons	+++
- sécrétions bronchiques	+
- milieux oculaires	?

- liquide synovial	+++
- liquide pleural	+++
- cerveau	0
- L.C.R.	++
- rate	++
- os	?
- liquide d'ascite	?
- salive	?

+++ forte concentration

++ concentration moyenne

+ concentration faible, variable ou peu durable

0 concentration nulle

? non étudié à la date de la référence citée.

Cette étude a porté sur l'ampicilline, on peut sans restriction en étendre les conclusions à l'hétacilline qui est totalement hydrolysée en ampicilline au bout de 30 minutes.

Sur l'hétacilline, RAVAGNAN et coll. ont effectué une expérimentation animale (32) :

30 lapins mâles d'un poids moyen de 1800 grammes sont utilisés. Chaque lapin reçoit par l'intermédiaire d'une canule digestive, une dose unique de 10 mg/kg d'hétacilline.

1 heure, 3 heures et 6 heures après l'administration de l'antibiotique, 10 lapins sont tués et totalement saignés.

Le sérum de chaque animal est conservé à 20° au-dessous de zéro jusqu'au moment de l'analyse.

Sur chaque lot de 10 lapins sont prélevés des fragments de coeur, de foie, de muscle, de poumon et de rein.

Ces fragments sont lavés et pesés, mis en contact avec une solution tampon de phosphates et broyés au mixer.

Les dosages microbiologiques du sérum et des tissus sont effectués en utilisant comme souche témoin *Sarcina lutea* ATCC 9341.

Les concentrations tissulaires trouvées sont exprimées ci-après :

Hétacilline : concentration tissulaire
d'après RAVAGNAN et coll.

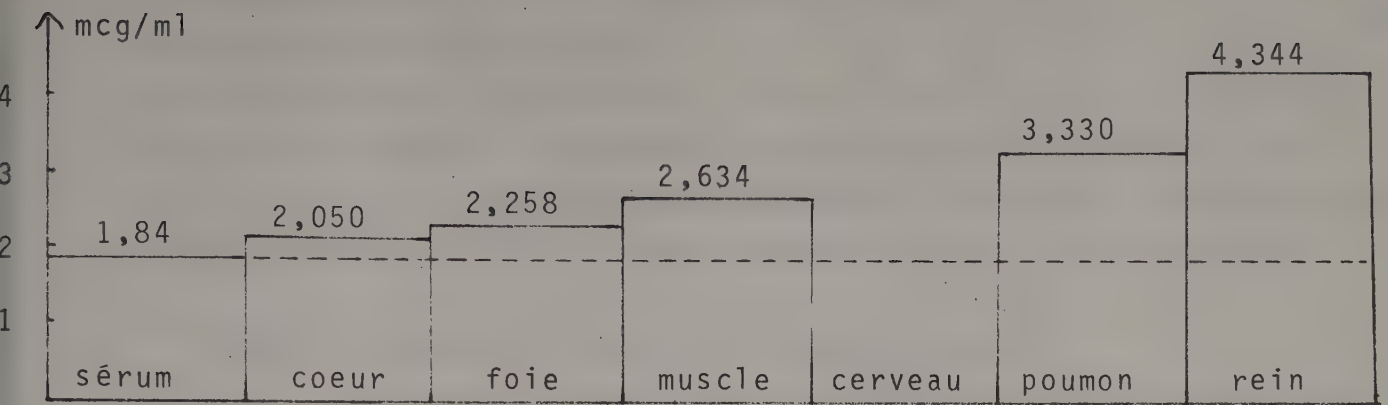


tableau 1 : concentration tissulaire 1 heure après
administration de 10 mg/kg en une dose unique.

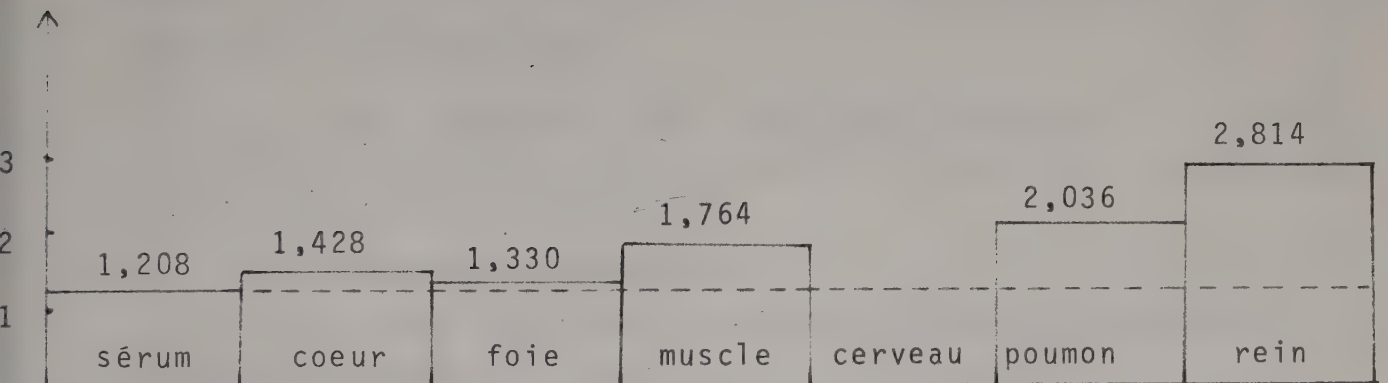


Tableau 2 : concentration 3 heures après administration

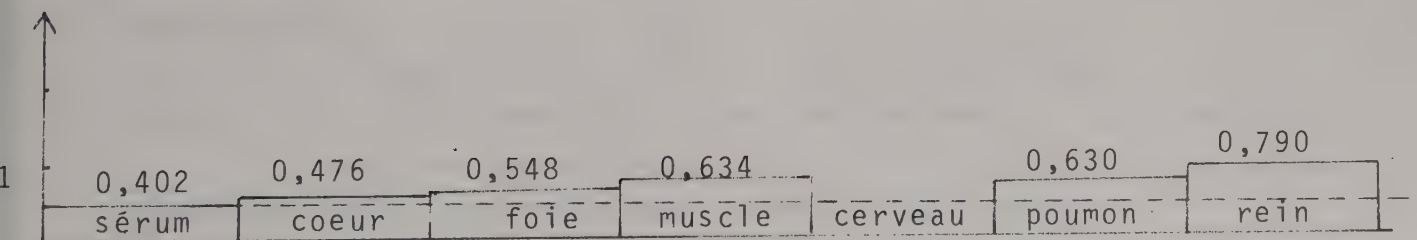


tableau 3 : concentration 6 heures après administration.

Ces résultats chez l'animal coïncident avec ceux cités précédemment au sujet de l'ampicilline. Ils confirment l'excellente diffusion de l'hétacilline, qui dans les tissus étudiés, atteint une concentration supérieure à celle du sérum, à l'exception du cerveau qui demeure totalement exclu de toute imprégnation par l'antibiotique. Ils confirment également la persistance au-delà de la 6ème heure, d'un taux encore appréciable de l'antibiotique.

c - ACTIVITE PROTECTRICE DE L'HETACILLINE IN VIVO

Nous avons étudié l'action bactériostatique in vitro et déterminé la C.M.I. de l'hétacilline pour les différents germes rencontrés en pathologie.

On pouvait se demander s'il en était de même in vivo, c'est à dire s'il existe une corrélation étroite entre les propriétés antibactériennes in vitro et la protection obtenue dans un organisme soumis à une agression microbienne, pour des concentrations comparables de l'antibiotique.

Pour répondre à cette question, RAVAGNAN et coll. (32) ont pratiqué une étude chez la souris en déterminant la dose protectrice à 50 % de l'hétacilline.

protocole expérimental :

- Microorganismes infectants employés : Staphylococcus aureus, souche Gray Weinstein. Eschérichia coli, souche E 7.
- Animaux : souris blanches mâles S.W. d'un poids moyen de 20 g.

Dans un premier temps est déterminée la dose létale 50 (D.L. 50) de chaque souche microbienne, c'est à dire le nombre de microbes capables de provoquer la mort de 50 % des animaux les ayant reçus.

Puis on injecte dans le péritoine des souris une dose de 100 D.L. 50, sous forme de suspension contenant 2×10^7 microbes.

Une dose protectrice d'hétacilline est administrée une heure plus tard, par voie orale et intrapéritonéale.

40 souris sont ainsi testées dans chaque lot et gardées 10 jours en observation.

Les auteurs ont ainsi déterminé la dose protectrice 50 calculée en mg/kg, d'une part pour l'administration orale de l'antibiotique, d'autre part pour l'administration intrapéritonéale.

	C.M.I. in vitro mcg/ml	D.P. 50 après administra- tion orale mg/kg	D.P. 50 après administra- tion intra- péritonéale
Staphylococcus aureus	0,19	0,57	0,092
Escherichia coli	3,12	89,7	8,6

Ces résultats dont la signification est un peu plus abstraite que les courbes et schémas précédents et dont l'interprétation doit être nuancée si l'on veut faire des rapprochements avec les résultats obtenus chez l'homme, confirment cependant la corrélation entre les chiffres de C.M.I. trouvés in vitro et les doses qui in vivo, produisent le même effet.

Les germes testés par les auteurs, staphylococcus aureus et eschérichia sont parmi les plus fréquents et les plus virulents en pathologie humaine.

Leur C.M.I. les range dans la catégorie des germes sensibles.

Les taux nécessaires pour obtenir la D.P. 50 sont multipliés par 6 et par 10 au cours de l'administration par os.

L'ordre de grandeur de ces taux, qui ne dépasse pas 100 mg/kg est facile à administrer.

Et on ne peut que regretter, dans cette expérience remarquable, que probablement pour des raisons d'ordre technique, la concentration sérique d'hétacilline chez les souris protégées n'ait été mesurée car cela aurait permis une comparaison immédiate.

d - ELIMINATION DE L'HETACILLINE.

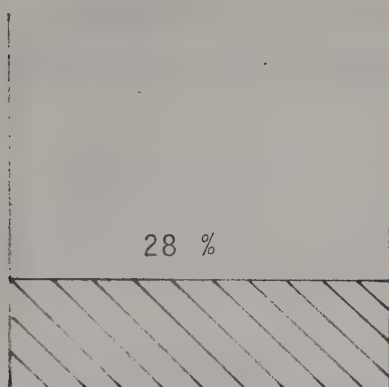
L'hétacilline, rapidement transformée en ampicilline dans l'organisme, est entièrement excrétée sous cette forme dans les urines.

La filtration glomérulaire est d'autant plus importante que le taux sanguin est plus élevé, lequel dépend de la voie d'administration et de la dose utilisée.

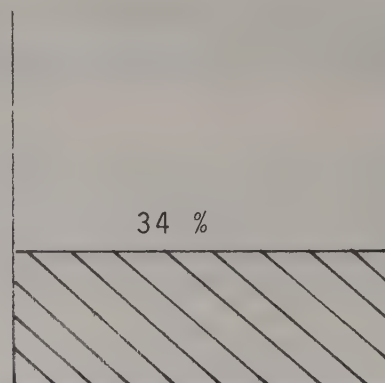
La grandeur mesurable qui a retenu l'attention des auteurs, en matière d'élimination urinaire, est le pourcentage éliminé dans les urines au bout de 6 heures chez un sujet dont la fonction rénale est normale.

Pourcentage d'hétacilline éliminée dans les urines au bout de 6 heures, après une prise unique.

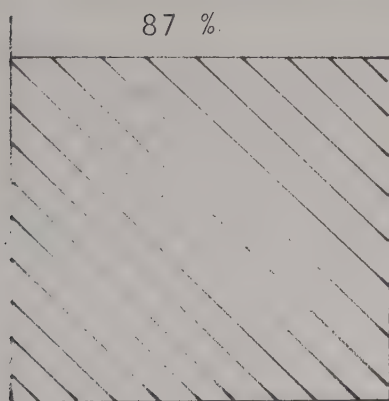
d'après SUTHERLAND et ROBINSON (44)



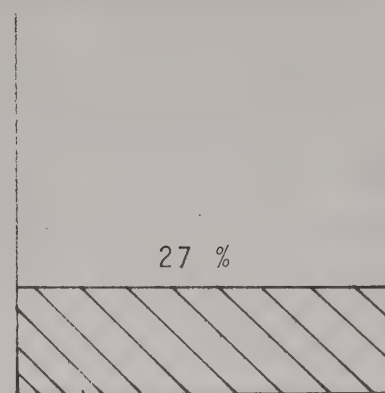
250 mg per os
sujet à jeun



500 mg per os
sujet à jeun



500 mg intramusculaire



500 mg per os
suivi d'un repas.

4 - TOXICITE - TOLERANCE.

a - Toxicité

La toxicité aiguë de l'hétacilline est faible.

La dose létale 50 (D.L.₅₀), déterminée chez l'animal dépasse très largement les doses maximales utilisées en thérapeutique.

D.L. 50 par voie orale

souris	plus de 3000 mg/kg
rat	plus de 8000 mg/kg
chien	plus de 3000 mg/kg

L'ingestion accidentelle ou volontaire de un (4000 mg) ou plusieurs tubes d'hétacilline n'aura aucune conséquence fâcheuse, quant au pronostic vital.

L'étude de la toxicité chronique, n'a montré, jusqu'à ce jour aucun effet nocif hépatique, rénal, hématologique ou neurologique.

Administrée à des femelles gestantes de souris, de rats, de lapins pendant toute la durée de leur gestation, l'hétacilline n'a entraîné aucune malformation congénitale chez les nouveaux-nés.

b - tolérance

Les sachets dosés à 125 mg ont un goût assez prononcé, que certains trouvent agréable. Il est difficile de prendre parti pour un caractère aussi subjectif. Cependant, dans la majorité des cas rapportés, ils sont bien acceptés par les enfants. Dans quelques cas, ils déclenchent une réaction nauséuse et quelquefois des vomissements.

La poudre contenue dans les gélules est un peu amère, et pour la donner aux enfants, il est nécessaire de l'édulcorer.

Les injections intramusculaires sont douloureuses lorsqu'elles sont réalisées avec la préparation dépourvue de lignocaine.

La perfusion intraveineuse lente est très bien supportée, mais l'injection intraveineuse directe de la solution concentrée obtenue extemporanément par dissolution de l'hétacilline dans l'eau distillée est très douloureuse et irritante pour les veines. Il est donc préférable de ne recourir à ce mode d'administration que très rarement, et d'injecter le produit lentement.

Sur le plan de la tolérance générale, l'hétacilline, du fait de son appartenance au groupe des bêta-lactamines, est susceptible de déterminer des réactions allergiques.

Les manifestations, essentiellement cutanées, vont du prurit localisé au choc anaphylactique. Il faut donc s'abstenir d'en prescrire, lorsqu'on a la notion d'incidents allergiques dans les antécédents, ainsi que chez les sujets asthmatiques ou atteints d'eczéma.

La tolérance digestive est très bonne dans l'ensemble. Quelques auteurs signalent des incidents mineurs : nausées, vomissements, diarrhée bénigne, qui sont le plus souvent transitoires et n'obligent pas à interrompre le traitement.

Sur le plan hématologique, hormis une éosinophilie transitoire et modérée (6 à 10 %) les examens sanguins répétés n'ont pas mis en évidence une variation significative des globules rouges, des globules blancs et des plaquettes.

Les bilans biologiques hépatiques (transaminases, phosphatases alcalines, taux de prothrombine) et rénaux (protéinurie, compte d'Addis Hamburger, ionogrammes sanguins et urinaires, créatinine) n'ont révélé aucune anomalie imputable à l'hétacilline.

5° - PRESENTATION

L'hétacilline est présentée sous différentes formes :

- A - gélules à 500 mg (tube de 8) soit 4000 mg
- B - paquets de poudre à usage pédiatrique à 125 mg (boîte de 12) soit 1500 mg.

C - Nécessaire pour préparation injectable intramusculaire contenant un flacon de 1000 mg d'hétacilline sous forme de sel de potassium et une ampoule de 5 ml de solvant à 0,8 % de lignocaine.

D - Nécessaire pour préparation injectable intramusculaire contenant un flacon de 500 mg d'hétacilline sous forme de sel de potassium et une ampoule de 5 ml de solvant à 0,8 % de lignocaine.

E - Nécessaire pour préparation injectable intraveineuse ou perfusion veineuse contenant un flacon de 1000 mg d'hétacilline sous forme de sel de potassium et une ampoule de 6,5 ml d'eau pour préparation injectable.

F - Nécessaire pour préparation injectable intraveineuse ou perfusion veineuse contenant un flacon de 500 mg d'hétacilline sous forme de sel de potassium et une ampoule de 5 ml d'eau pour préparation injectable.

C H A P I T R E I V

RESULTATS A CAEN

A - IN VITRO

B - IN VIVO.

1° ACTIVITE DE L'HETACILLINE IN VITRO

Afin de situer la place de l'hétacilline, une évaluation de l'activité bactériostatique in vitro a été effectuée sur 220 bactéries hospitalières.

La mesure de l'activité bactériostatique in vitro a été étudiée par dilution en gélose, selon les recommandations de l'O.M.S.

Des plaques de gélose contenant des quantités croissantes d'hétacilline, de raison 2 (de 0,3 à 64 mcg/ml) ont été ensemencées par un appareil à spot multiples de manière à obtenir 10^3 à 10^4 bactéries par spot. La lecture est faite après 18 heures à 37°.

Les bactéries examinées, toutes isolées de cas cliniques, ont été sélectionnées en fonction d'une résistance élevée à différents produits, en particulier l'ampicilline.

Les souches suivantes ont été étudiées :

- 52 staphylocoques
- 13 colibacilles
- 12 klebsiella
- 22 entérobacter
- 20 serratia
- 19 proteus
- 14 providentia
- 10 salmonella
- 13 moraxella
- 19 pseudomonas.

Il convient d'ajouter à cette liste, l'étude de 26 escherichia coli ayant reçu, par transfert de résistance extra-chromosomique, le caractère A marqueur de résistance pour l'Ampicilline, des souches donatrices suivantes :

3 colibacilles
11 klebsiella
6 enterobacter
6 serratia.

Les mesures de sensibilité pour l'hétacilline, et l'ampicilline ont été effectuées parallèlement. Aucun avantage ne peut être relevé pour l'hétacilline, par rapport à l'ampicilline (mis à part 2 proteus dont les concentrations minima inhibitrices étaient de 2 points différentes).

Le marqueur de résistance à l'ampicilline (A) confère une résistance de niveau analogue pour les 2 produits, chez les bacilles gram négatif. Les différentes C.M.I. pour les staphylocoques sont superposables.

2° - RESULTATS IN VIVO

L'hétacilline a été utilisée à titre d'essai clinique pour 19 enfants âgés de 15 mois à 15 ans et demi, hospitalisés entre le mois de Novembre 1972 et le mois d'Avril 1973 dans le service de pédiatrie pour des affections des voies aériennes supérieures.

- Les doses utilisées sont comprises entre 50 et 100 mg/kg de poids et pour certains 120 ou 170 mg/kg.

- Les formes utilisées sont des gélules à 500 mg, et dans 3 cas, les préparations pour injections intraveineuses à 500 mg.

- La durée du traitement est de 6 à 10 jours avec une moyenne d'une semaine.

L'hétacilline est dosée dans le sérum et les urines des 19 enfants selon le protocole suivant :

a - dosage sérique

- une heure, 2 heures, et 3 heures après la prise orale :
58 dosages.

Après administration intraveineuse continue ou discontinue, dans des délais variant de 1 à 12 heures : 13 dosages.

b - dosages urinaires :

14 mesures de la concentration d'hétacilline dans les urines ont été effectuées dans 13 observations.

Méthode de dosage :

Les concentrations ont été évaluées par diffusion en gélose dans les conditions techniques suivantes :

- Milieu de Mueller-Hinton à pH 7, coulé horizontalement sur une plaque à niveau.
- Germe test : bacillus brévis ensemencé en masse.
- Gamme étalon préparée à partir d'une solution mère d'hétacilline à 2000 mcg/ml. (Hétacilline lot N° 9118, titre 925 mcg/mg). Des dilutions sont réalisées en tampon pH 6 afin d'obtenir des concentrations finales de 20 - 15 - 10 - 5 - 2,5 - 1,25 - 0,6 - et 0,3 mcg/ml.

Les différentes dilutions de la gamme, ainsi que les échantillons à doser (dilués si nécessaire) sont déposés dans les cupules découpées dans la gélose.

- La lecture des résultats est faite sur la courbe obtenue par la mesure des diamètres d'inhibition de la gamme, reportés sur papier semi-logarithmique.

- En raison d'une très faible liaison aux protéines, les dilutions ont été effectuées en tampon, sans protéines humaines ou animales.

Avant de relater les observations, deux remarques sont à souligner :

1°) L'hétacilline a été administrée pour le traitement d'infections à flore complexe ; il n'a pas été possible dans ces conditions de comparer les concentrations sériques aux C.M.I. des germes en cause, ni d'évaluer l'activité bactéricide sur ces bactéries.

2°) Dans les urines, le pourcentage des produits éliminés sous forme active n'a pas été mesuré, car s'agissant d'une étude réalisée en pédiatrie, nous n'avons pu disposer que d'échantillons d'urine et non du volume de 24 heures.

LES OBSERVATIONS

1° IB. Sarah, fille, 5 ans et 10 mois
Hypotrophique. Angine à pneumocoque et streptocoque D.
V.S. accélérée.
Bonne évolution mais hyperthermie et éruption au
8ème jour.

Concentrations sériques avec 50 mg/kg : H 1 - 3,5
H 2 - 7,7
H 3 - 10,2

2° GA. Christelle, fille, 2 ans et 4 mois.
Angine érythémateuse très fébrile avec convulsions
et pneumopathie. Pas de germe.
Bonne évolution.

Durée du traitement : 6 jours
Concentrations sériques avec 50 mg/kg : H 1 - 17,4
H 2 - 7,6
H 3 - 2,6

3° DE. Sophie, fille, 2 ans et 3 mois
Angine érythémato-pultacée à staphylocoques et
pneumocoque, avec bronchopathie et convulsions.
Polynucléose.

reste fébrile jusqu'au 5ème jour.

Durée du traitement : 8 jours

Concentrations sériques pour 75 mg/kg : H1 - 1,35
H 2 - 3,5
H 3 - 8

concentration dans l'urine : 100 mcg/ml

- 4° DR0. Thierry, garçon, 1 an et demi
Otite purulente sans germe retrouvé, avec diarrhée.
Polynucléose.
Durée du traitement : 6 jours
Concentrations sériques pour 100 mg/kg : H 1 - 1,1
H 2 - 2,1
H 3 - 1,45
- 5° RAS. Guy, garçon, 3 ans et 2 mois
Otite en cours d'hospitalisation, avec hyperthermie.
Pas de germe retrouvé
Bons résultats.
Durée du traitement : 5 jours
Concentrations sériques pour 100 mg/kg : H 1 - 11
H 2 - 7,3
H 3 - 1,8
- 6° HA. Florence, fille, 4 ans et 6 mois
Pneumopathie fébrile : radiographie de broncho-
pneumopathie diffuse.
Polynucléose.
Bons résultats sur la fièvre et l'état général,
persistance de la toux au 4ème jour, mise au télétux.
Durée du traitement : 6 jours.
Concentrations sériques pour 50 mg/kg : H 1 - 0,6
H 2 - 2,05
H 3 - 1,6
concentration dans l'urine : 44 mcg/ml
- 7° LEM. Karine, fille, 2 ans et 5 mois.
Rhino-bronchite.
bons résultats.
Durée du traitement : 7 jours
Concentrations sériques pour 75 mg/kg : H 1 - 0,9
H 2 - 0,73
H 3 - 0,3

- 8° RO. Patricia, fille, 1 an et 7 mois.
Bronchopneumopathie fébrile traitée pendant 3 jours
par cyclines sans résultats.
Germe : Staphylocoques, pneumocoques et bacilles gram
négatif dans la gorge et le nez.
Bons résultats.
Durée du traitement : 6 jours
Concentrations sériques pour 100 mg/kg H 1 - 7,3
H 2 - 6
H 3 - 7,3
concentration dans l'urine : 1800 mcg/ml
- 9° ALC. José, garçon, 5 ans et 7 mois.
Bronchite avec de très nombreux allergènes reconnus.
Polynucléose attestant la surinfection.
Pas de germe retrouvé.
Bons résultats.
Durée du traitement : 7 jours
Concentrations sériques pour 75 mg/kg : H 1 - 1,8
H 2 - 3,2
H 3 - 6,75
concentration urinaire : 800 mcg/ml
- 10° CHA. Abdelaziz, garçon, 2 ans et 5 mois.
Pneumopathie avec réaction méningée.
Polynucléose.
Bons résultats.
Durée du traitement : 9 jours.
Concentrations sériques pour 75 mg/kg : H 1 - 2
H 2 - 3,85
H 3 - 3,05
- 11° NIE. Sophie, fille, 2 ans et 1 mois.
Pneumopathie dyspnéisante avec pseudogranulie sans
polynucléose.
Bons résultats sur la fièvre en 48 heures, et sur les
signes physiques en 6 jours, mais rechute à l'arrêt du
traitement.

Durée du traitement : 8 jours

concentrations sériques pour 50 mg/kg : H1 - 0,8
H 2 - 2,7
H 3 - 0,81

12° HUE Maurice, garçon, 14 ans et 10 mois.

Pneumonie du lobe inférieur droit.

Polynucléose, pas de germe.

Très bons résultats.

Durée du traitement : 8 jours

Concentrations sériques pour 50 mg/kg : H 1 - 0,8
H 2 - 2,7
H 3 - 0,81

13° GER. Eliane, fille, 7 ans et 9 mois.

Pneumonie du lobe inférieur droit.

Polynucléose et accélération de la V.S.

Hémoculture stérile.

Très bons résultats.

Durée du traitement : 8 jours.

a - 3 jours en perfusion veineuse discontinue
avec 170 mg/kg.

concentrations sériques : H 1 - 8,5
H 3 - 0,8

Concentration urinaire : 1550 mcg/ml

b - 5 jours de traitement per os :

Concentrations sériques pour 170 mg/kg : H 1 - 4,7
H 2 - 4,8
H 3 - 9

concentration urinaire : 3900 mcg/ml.

14° DES Philippe, garçon, 4 ans et 7 mois.

Pneumonie du sommet gauche avec réaction méningée.

Streptocoque dans la gorge.

Bons résultats en 48 heures, mais poussée fébrile au
4ème jour, sans éruption.

Durée du traitement : 7 jours

Concentrations sériques obtenues avec 50 mg/kg : H 1 - 4,1
H 2 - 6,45
H 3 - 5,1

- 1 15° DAV. Jean-François, garçon, 5 ans et 8 mois.
Pneumonie du lobe supérieur gauche.
Polynucléose et hyperfibrinémie. Staphylocoque et Streptocoque D dans la gorge.
Bons résultats.
Durée du traitement : 8 jours.
a - 2 jours de perfusion intraveineuse continue
avec 120 mg/kg : concentration sérique : H 1 - 1,05
H 2 - 6,02
H 3 - 17,2
concentration urinaire : 5000 mcg/ml
b - 6 jours de traitement per os.
concentrations sériques pour 120 mg/kg : H 1 - 8
H 6 - 3,4
H 9 - 1,25
concentration urinaire : 700 mcg/ml.
- 16° THI. Marie-Laure, fille, 4 ans et 4 mois.
Pneumonie gauche avec polynucléose et atteinte de l'état général.
Pas de germe.
Bons résultats.
Durée du traitement : 8 jours.
Concentrations sériques pour 100 mg/kg : H 1 - 3,25
H 2 - 6
H 3 - 5,4
- 17° LEG. Jacques, garçon, 9 ans et 6 mois.
Pneumonie du lobe inférieur droit, ayant reçu vibramycine et terramycine.
Pas de germe.
Résultats moyens.
Durée du traitement : 8 jours.
2 jours de perfusion I.V. continue, puis per os.
Concentrations sériques pour 75 mg/kg : H 1 - 11,3
H 2 - 5,5
H 3 - 15
concentration urinaire : 1200 mcg/ml

- 18° DU. Nathalie, fille, 8 ans.
Pneumonie du lobe moyen avec épistaxis.
Etat général altéré, épistaxie récidivante.
Résultats moyens ou médiocre.
Durée du traitement : 9 jours.
Concentrations sériques pour 90 mg/kg : H 1 - 0,42
H 2 - 0,84
H 3 - 1,15
- 19° NAU. Olivier, garçon, 1 an et 7 mois.
Pneumonie du lobe supérieur droit, déjà traité en
ville par gentalline pour otite.
Pas de germe retrouvé en dehors des candida dans les
selles.
Bons résultats.
Durée du traitement : 8 jours avec en plus de la
mycostatine.
Concentrations sériques pour 100 mg/kg : H 1 - Traces
H 2 - 2,35
H 3 - 4,1
(dans cette observation les prélèvements ont été
effectués avec 30 minutes d'avance).

ANALYSE DES RESULTATS

1° Dose, durée du traitement et nature de l'affection.

N°	Dose mg/kg	Voie d'administration	Durée du traitement	affection en cause
1	50	per os	8	angine
2	50	per os	6	angine
6	50	per os	6	pneumopathie
12	50	per os	8	pneumonie
14	50	per os	7	pneumonie
3	75	per os	8	angine
7	75	per os	7	rhinobronchite
9	75	per os	7	bronchite
10	75	per os	9	pneumopathie
17	75	I.V. puis per os	8	pneumonie
11	90	per os	6	pneumopathie
18	90	per os	9	pneumonie
4	100	per os	6	otite
5	100	per os	6	otite
6	100	per os	6	bronchopneumopathie
16	100	per os	8	pneumonie
19	100	per os	8	pneumonie
15	120	I.V. puis per os	8	pneumopathie
13	170	I.V. puis per os	8	pneumonie

Les doses utilisées s'échelonnent entre 50 et 100 mg par kilo en moyenne. Ces doses ont été dépassées dans 2 cas : 120 et 170 mg/kg (cas N° 13 et N° 15). Il s'agissait de 2 pneumonies avec atteinte sévère de l'état général.

2° Dose, concentrations sériques une heure (H 1), 2 heures (H 2) et 3 heures (H 3) après la prise du médicament, et efficacité du traitement.

N°	dose	concentrations sériques en mcg/ml			Résultats		
		H 1	H 2	H 3	très bon	bon	moyen ou médiocre
1	50	3,5	7,7	10,2		+	
2	50	17,4	7,6	2,6		+	
6	50	0,6	2,05	1,6		+	
12	50	0,8	2,7	0,81		+	
14	50	4,1	6,45	5,1		+	
3	75	1,35	3,5	8,0			+
7	75	0,9	0,73	0,3		+	
9	75	1,8	3,2	6,75		+	
10	75	2	3,85	3,05		+	
17*	75	11,3	5,5	15			+
11	90	2,25	5,0	2,25			+
18	90	0,42	0,84	1,15			+
4	100	1,1	2,1	1,45		+	
5	100	11,	7,3	1,8		+	
8	100	7,3	6,0	7,3		+	
16	100	3,25	6,0	5,4		+	
19*	100	traces	2,35	4,1		+	
15*	120	8,0	3,4	1,25		+	
13	170	4,7	4,8	9,0	+		

observation N° 17 : résultats pour administration en perfusion I.V. continue.

observation N° 19 : prises de sang effectuée au bout de 0 h 30, 1 h 30, 2 h 30.

observation N° 15 : prises de sang effectuées au bout de 1 h, 6 h et 9 h.

- Les formes utilisées étaient les gélules de 500 mg, en boîte de 100, et dans 3 cas des ampoules pour injection intraveineuse de 500 mg.

- La durée du traitement est de 6 à 9 jours, avec une moyenne d'une semaine.

- Les affections se répartissent comme suit :

Angines : 3 cas - Observations 1 à 3

Otites : 2 cas - Observations 4 et 5

Bronchites et pneumopathies : 6 cas -

Observations 6 à 11

Pneumonies segmentaires : 8 cas -

Observations 12 à 19

- Les concentrations sanguines obtenues s'échelonnent de 0,9 à 17,4 mcg/ml.

- Le taux maximum est obtenu à la 2ème heure dans 8 cas sur 19 soit (41 %).

- Les résultats thérapeutiques.

Nous avons jugé très bons les cas où la fièvre disparaissait en 24 heures avec nette amélioration de l'état général et des signes physiques dans les 3 ou 4 jours qui suivirent la première prise d'hétacilline.

Les bons cas sont ceux où la fièvre cède en 48 heures et les signes généraux en 4 - 5 jours.

Nous avons baptisé cas médiocres, les cas où la symptomatologie persiste pendant 6 jours.

- La tolérance du produit.

1° Administré per os :

Dans l'ensemble, les 19 sujets ont bien supporté le traitement. On note cependant une éruption avec fièvre au 8ème jour dans l'observation N° 1. Il s'agit vraisemblablement d'une manifestation allergique imputable à l'hétacilline.

La tolérance digestive et rénale est bonne.

2° Administré par voie intraveineuse :

cas N° 13, 15 et 17.

Nous avons noté des sensations de brûlures importantes le long du trajet veineux. Ces désagréments sont surtout observés lorsque le produit est administré en discontinu dans la tubulure. Ce qui nous a conduit à passer rapidement au traitement par os à partir du 2ème ou 3ème jour.

3° Administré par voie intramusculaire :

Nous n'avons pas d'expérience de cette voie d'administration.

C H A P I T R E V

1° - COMMENTAIRES DES RESULTATS.

- comparaison avec ceux des autres auteurs.

2° - CONCLUSION.

1° - COMMENTAIRES DES RESULTATS

A - Résultats in vitro

Nous avons vu que l'hétacilline, pénicilline hémisynthétique, s'hydrolyse rapidement en ampicilline en solution aqueuse, dans les conditions de température et d'acidité des milieux biologiques (44).

Si bien qu'en dehors d'une brève période n'excédant pas 30 minutes et correspondant au temps de transformation de la plus grande partie de l'hétacilline en ampicilline, les effets et les résultats obtenus sont le fait de l'ampicilline.

Les résultats obtenus à Caen, concernant l'activité bactériostatique in vitro sur 220 bactéries hospitalières, toutes isolées de cas cliniques et sélectionnées en fonction d'une résistance élevée à l'ampicilline permettent de conclure dans ce sens.

Les différents auteurs ayant fait des comparaisons sur les activités bactériostatiques de l'hétacilline et de l'ampicilline (8, 10, 19, 28, 31, 32) ont conclu, à l'exception de S. FAINE et M. HARPER (31) à la similitude d'action des 2 produits.

En effet, ainsi que nous le signalons au chapitre II, FAINE et HARPER (31) ont montré que l'hétacilline, n'est pas, ou très faiblement sensible à la bêta-lactamase qui détruit très rapidement l'ampicilline, dans les mêmes conditions d'expérimentation.

Malheureusement, cette propriété fort intéressante, qui élargit le spectre antibactérien, est brève et ne dure que le temps de l'hydrolyse de l'hétacilline, soit 15 à 30 minutes.

Aussi, dans les conditions habituelles de prescription et d'administration du médicament, l'hétacilline est assimilable à l'ampicilline.

B - Résultats in vivo

La présente étude est limitée à une tranche d'âge particulière, puisqu'il s'agit d'enfants âgés de 15 mois à 15 ans, et à un domaine pathologique limité aux affections aiguës des voies aériennes supérieures : 3 angines

2 otites

6 bronchites et pneumopathies

8 pneumonies segmentaires.

a - Les germes :

lorsqu'ils ont été retrouvés ont été :

N° 1 pneumocoque et streptocoque D

N° 3 staphylocoque et pneumocoque

N° 8 staphylocoque et pneumocoque et bacilles gram
négatif

N° 14 streptocoque

N° 15 staphylocoque et streptocoque D

Leur nombre est insuffisant pour en tirer des conclusions quant à la largeur du spectre de l'hétacilline.

Différentes études cliniques entreprises en pédiatrie (2, 4, 14, 17) ou en oto-rhino-laryngologie (16, 29) ont permis de retrouver des germes de la même espèce, lorsqu'il s'est agi d'infections des voies respiratoires :

- pneumocoque
- staphylocoque
- streptocoque bêta-hémolytique
- streptocoque D

et en plus- *hémophilus influenzae*.

Mais le large spectre antibactérien de l'hétacilline permet d'en étendre l'indication aux autres secteurs de la pathologie infectieuse, aux infections cutanées, digestives, urinaires, gynécologiques et obstétriques, ou comme couverture antibiotique en chirurgie, et les travaux des différents auteurs (1, 12, 25, 26, 37, 43) s'accordent à reconnaître la bonne efficacité du produit

dans la majorité des cas et en particulier sur les germes gram négatif.

Voici, lorsqu'ils ont pu être isolés, les germes identifiés et testés par les auteurs au cours de leurs observations :

- staphylococcus aureus
- streptocoque bêta-hémolytique
- streptococcus fécalis
- diplococcus pneumoniae

- Escherichia coli
- proteus mirabilis
- klebsiella pneumoniae
- hémophilus influenzae
- neisseria méningitidis
- neisseria gonorrhoeae
- salmonella
- shigella
- citrobacter
- aerobacter aerogènes
- pseudomonas aeruginosa

S'agissant d'études faites sur des malades hospitalisés, les auteurs soulignent la plus grande fréquence des staphylocoques pathogènes et de germes gram négatifs sélectionnés et particulièrement résistants aux antibiotiques :

- Eschérichia coli
- proteus mirabilis
- klebsiella pneumoniae

et pseudomonas aeruginosa, qui s'est montré dans la plupart des observations résistant in vitro et in vivo.

b - La posologie

Pour les 19 cas étudiés, en dehors de l'observation N° 13 et de l'observation N° 15 pour lesquelles les doses administrées sont respectivement de 170 et 120 mg/kg, les doses sont comprises entre 50 et 100 mg/kg et sont suffisantes pour atteindre la C.M.I. trouvée in vitro pour la plupart des souches.

Les auteurs ayant fait une expérimentation clinique du produit rapportent des doses semblables. La posologie habituelle est de 50 à 100 mg/kg, pouvant du fait de l'absence de toxicité, être portée sans danger à 200 mg/kg dans les cas les plus sévères (ce qui pour un adulte de 70 kg correspond à 14 grammes par 24 heures : 14 flacons injectables à 1000 mg ou 28 gélules à 500 mg, soit 3 boîtes et demi).

Pour les adultes, la posologie habituelle est de 2 g. par jour (4 gélules) et 3 grammes dans les cas les plus sévères (6 gélules) répartie en 3 prises avant les repas, ce qui correspond à des doses de 30 à 60 mg/kg.

c - Les concentrations sanguines

Il faut souligner d'une part le bon niveau du taux obtenu, qui dans 17 cas sur les 19 étudiés dépasse 2 mcg/ml pour atteindre 17,4 mcg/ml dans l'observation N° 2, d'autre part la persistance au-delà de la 6ème heure d'une concentration sanguine suffisante pour en attendre un effet bactériostatique.

Ces résultats s'accordent avec les concentrations critiques retenues pour l'ampicilline, qui sont de 2 et 16 mcg/ml, chiffres actuellement admis par les laboratoires spécialisés, sur le plan international.

Il est raisonnable de retenir ces mêmes valeurs, de 2 et 16 mcg/ml pour les concentrations critiques de l'hétacilline.

Cet étalement et cette constance du taux sanguin d'hétacilline, obtenu lors de la prise orale du médicament, rend compte de la très bonne absorption digestive du produit, qui s'effectue tout au long de l'intestin grêle, au fur et à mesure de la progression alimentaire.

Cette qualité a été bien étudiée par SUTHERLAND et ROBINSON (44) et dans les études comparatives faites avec l'ampicilline, (8, 19, 44) les résultats des différents auteurs sont concordants et montrent une diminution plus lente du taux d'hétacilline dans le sang.

Dans la présente étude, si l'on exclut le cas N° 17 où les concentrations mesurées correspondent à une administration intra-veineuse, la concentration est la plus élevée.

5 fois dans l'échantillon prélevé au bout de 1 heure.

7 fois dans l'échantillon prélevé au bout de 2 heures

6 fois dans l'échantillon prélevé au bout de 3 heures.

Il est bien difficile de tirer une conclusion formelle de ces résultats. En effet il faut signaler que la grande dispersion des résultats, tant en ce qui concerne le taux atteint, que le délai d'obtention de la concentration maximale, tient vraisemblablement à des facteurs digestifs particuliers à chaque sujet, variables avec l'âge et l'alimentation et ne permet pas d'établir une corrélation entre la dose ingérée et la concentration obtenue.

La concentration la plus élevée est observée dans le cas N° 2, qui correspond à une dose de 50 mg/kg, et la concentration la plus basse pour le cas N° 18, qui a reçu une dose de 90 mg/kg

Cette corrélation, entre la dose et le taux obtenu apparaît généralement dans les travaux des auteurs (8,44). Mais ils disposaient de sujets d'expérience plus homogènes : adultes, en bonne santé, dociles dont l'écart de poids n'excède pas 15 %, placés dans des conditions expérimentales bien définies, conduites dans de brefs délais et simultanément.

Dans le cas présent, l'étude porte sur des enfants âgés de 15 mois à 15 ans et demi, atteints d'affections variées et différentes, soumis à des régimes alimentaires très différents, traités avec des doses différentes, et s'étend sur plusieurs mois.

Il s'agit donc d'un groupe très hétérogène dont toute exploitation statistique doit être très prudente et très nuancée.

d - Les résultats thérapeutiques

Leur appréciation, à première vue, semble assez simple à interpréter, mais on les exprime avec des termes qui laissent bonne

place à l'imprécision : très bon

bon

médiocre ou moyen

nul

Même lorsqu'on se réfère à des critères objectifs, comme la température, la numération formule sanguine, les radiographies, il n'en demeure pas moins que l'appréciation de l'état général et de la sensation de mieux-être exprimée par un patient tient pour une bonne partie à des facteurs subjectifs, qui varieront dans des proportions considérables d'un observateur à l'autre.

Ce qui paraît bon pour l'un apparaîtra médiocre de façon indiscutable à un autre qui saura démontrer son point de vue avec autant de conviction que de bonne foi.

En outre, dans cette expérimentation, comme dans celles que nous relatons, les sujets examinés n'ont pas été appariés avec des sujets témoins présentant les mêmes caractéristiques et les mêmes affections et recevant des placebos, selon la méthode dite "en double aveugle". Il est probable que, même en pathologie infectieuse et en antibiothérapie, où les facteurs subjectifs n'influent que fort peu, une telle expérimentation, si elle était réalisable, diminuerait de quelques points les bons résultats.

Bien sûr, dans le cadre d'une étude aussi limitée, et eu égard aux faibles moyens dont nous disposons, il n'est guère possible de réaliser une telle expérimentation, qui par ailleurs ne serait guère conforme à l'éthique médicale.

Ces réserves étant formulées, l'analyse des résultats obtenus à Caen donne les chiffres suivants :

sur 19 cas traités :

on recense :	très bon	1	soit 5,2 %
	bon	14	soit 73,8 %
	moyen ou médiocre	4	soit 21 %
	nul	0	

ce qui fait globalement 79 % de bons résultats

21 % de résultats moyens ou médiocres.

Chez les autres auteurs ayant établi des pourcentages selon le même principe (1, 2, 4, 12, 14, 16, 17, 18, 21, 25, 26, 29, 30, 37, 39, 43) les bons résultats s'échelonnent de 80 à 100 %, sur des séries qui comportent jusqu'à 127 observations (4) et concernent non seulement des infections respiratoires et oto-rhino-laryngologiques, mais tous les domaines de la pathologie infectieuse.

Répartitions des résultats thérapeutiques selon les auteurs ayant utilisé l'hétacilline.

référence bibliographique	nombre de cas	R E S U L T A T S			allergie
		très bons bons	moyens	échec	
1	70	58	0	12	7 %
2	40	35	3	2	0 %
4	127	94	25	8	2 %
12	55	35	13	7	4 %
16	50	46	4	0	2 %
17	43	42	0	1	8 %
18	16	14	1	1	0 %
21	30	26	4	0	18 %
25	103	83	9	11	2 %
26	30	29	1	0	0 %
29	40	38	0	2	0 %
30	43	36	6	1	7 %
37	72	52	14	6	2 %
39	42	37	3	2	9 %
43	28	27	0	1	0 %
Total	789	652	83	54	
Pourcentage	100 %	82,6 %	10,6 %	6,8 %	4 %

Nous voyons d'après ces résultats, que sur les 789 cas "toutes pathologies réunies" la proportion des bons cas ou évolution rapidement favorable est de 82,6 %.

Mais encore une fois, ces résultats ne permettent pas, du fait de l'absence d'une étude en double aveugle, et du caractère éminemment subjectifs des appréciations, de conclure que l'hétacilline est exclusivement responsable de la guérison de 82,6 % des maladies infectieuses traitées.

Bien sûr, lorsque l'on a pu isoler un germe avant le traitement, déterminer sa sensibilité in vitro, et montrer sa disparition de l'organisme ou de l'organe malade en fin de traitement, il est raisonnable de penser que cette disparition du germe, accompagnant la guérison clinique est le fait de l'antibiotique. Encore faut-il tempérer ce raisonnement par les résultats discordants, voire contradictoires, que mentionnent certains auteurs (12, 25, 29) entre les résultats bactériologiques in vitro, qui montraient une résistance, et l'évolution clinique favorable, ou le phénomène inverse.

d - La tolérance

Des manifestations allergiques, sous forme de prurit, d'éruption urticarienne, morbilliforme, scarlatiniforme, d'oedème des parties molles ou d'oedème laryngé, accompagnées ou non de poussées fébriles, surviennent selon les auteurs avec une fréquence qui s'échelonne de 0 à 18 %, soit une moyenne de 4 % pour les 789 personnes traitées.

Cette fréquence semble nettement supérieure à celle signalée dans les premières publications sur l'hétacilline : 1,2 % pour 5288 malades dans une statistique anglaise de 1970.

Dans notre étude, un malade a fait une éruption avec fièvre au 8ème jour (observation N° 1) soit 5,2 %.

Ces faits doivent faire éviter la prescription du produit à tout sujet suspect de phénomènes allergiques antérieurs, ou chez lequel on retrouve des antécédents d'asthme, d'eczéma ou d'urticaire.

La tolérance digestive est bonne dans notre série d'observations. Plusieurs auteurs (4, 12, 18, 21, 25, 29, 37) rapportent des incidents digestifs mineurs, observés seulement avec les formes

orales (poudre et gélules) : nausées, vomissements, brûlures gastriques, diarrhée bénigne, qui la plupart du temps ont cédé spontanément et n'ont pas entraîné l'arrêt du traitement.

A ce propos, nous soulignons l'absence dans la quasi-totalité des cas, de la prescription de levures ou de bacilles lactiques associés, ce qui il y a quelques années, n'aurait pas été sans soulever quelques remarques.

A propos des nausées et vomissements survenant chez les jeunes enfants auxquels on administre la poudre en sachet, qui selon certains avis est "bien aromatisée et agréable au goût", nous pensons qu'ils sont parfois la conséquence de la répulsion et de l'hostilité que manifeste les enfants pour ladite poudre, dont le caractère agréable nous semble douteux. Et il nous semble utile de la mélanger à des produits ou liquides très édulcorés, afin qu'elle soit bien acceptée.

2° CONCLUSION

Conscients de l'évolution prodigieuse, survenue en l'espace d'une génération, dans les possibilités thérapeutiques anti-infectieuses et de la puissance parfois redoutable mise à la disposition du médecin qui prescrit un antibiotique, nous avons consacré ce travail à l'étude d'un dérivé récent de la prestigieuse découverte de FLEMING en 1929.

Après avoir situé l'HETACILLINE, pénicilline hémisynthétique dérivée de l'acide 6-amino-pénicillanique, dans le groupe des pénicillines, nous avons étudié ses propriétés microbiologiques.

L'hétacilline est obtenue par condensation d'une molécule d'acétone avec l'ampicilline.

Dans l'organisme elle est rapidement hydrolysée, et de ce fait ses propriétés sont presque identiques à celle de l'ampicilline.

Deux petites différences méritent d'être signalées à son avantage.

1° Une résistance transitoire à la bêta-lactamase, avant qu'elle ne soit hydrolysée en ampicilline.

2° La concentration sanguine mesurée après la prise d'une dose d'hétacilline per os décroît moins rapidement et demeure plus longtemps à un taux bactériologiquement efficace que celle obtenue avec une même dose d'ampicilline.

En revanche les pics sont plus élevés avec l'ampicilline. L'hétacilline est un antibiotique à large spectre, actif sur la majorité des germes gram positifs, à l'exception des staphylocoques sécréteurs de pénicillinase, et sur de nombreux germes gram négatifs, dont il faut exclure le *pseudomonas aeruginosa*.

Les C.M.I. sont comparables à celle de l'ampicilline, et les concentrations critiques peuvent être considérées comme identiques.

Sur le plan clinique, l'hétacilline s'est avérée d'une bonne efficacité au cours de 19 observations concernant des infections de l'arbre respiratoire chez des enfants hospitalisés dans le service de pédiatrie de Caen.

Les résultats obtenus à Caen s'accordent avec ceux obtenus par les auteurs ayant réalisé une expérimentation clinique avec le produit.

Parmi les antibiotiques actuels, l'hétacilline est comparable à l'ampicilline, et occupe une place de choix :

- car
- elle est dépourvue de toxicité aux doses thérapeutiques.
 - elle est très bien absorbée au niveau du tube digestif
 - à l'exception du cerveau elle diffuse très bien dans tous les tissus, et n'est pas dégradée dans l'organisme.
 - elle possède un large spectre d'activité.

Il faut toutefois mentionner une restriction à son utilisation, qu'elle partage avec les autres pénicillines : le risque de provoquer des réactions allergiques.

C H A P I T R E V I

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - AMAR (R.), HUMBERT (G.)
L'hétacilline : son utilisation dans un service de réanimation médicale et de maladies infectieuses.
L'ouest Médical, (1972), 25ème année, N° 17, 1695 - 1707
- 2 - AZIMI (P.H.), CRAMBLETT (H.G.)
Etudes cliniques et études de laboratoire de l'hétacilline chez les nourrissons et les jeunes enfants.
Antimicrob. Agents Chemotherapy (1966 paru 67), 96 - 100
- 3 - BENNER (E.J.)
Hetacillin therapy of urinary infections. The role of bacterial enzyme destruction of hetacillin in the urine.
Wiener Med. Akad. (1967) 23 x 15,5 601 - 15 in Vth international congr. Chemotherapy. Vienne 1967.
- 4 - BOISSIERE (H.)
L'hétacilline en pédiatrie.
Gaz. Med. Fr. (1970), 77, n° 27, 5857-8 et 5860-1
- 5 - BORDACOVA (J.), VYMOLA (F.)
La sensibilité de corynébactérium acnes aux antibiotiques.
Arneimittel-Forsch, Dtsch. (1969), 19, n° 3, 386-8 bibl. (12 ref.)
- 6 - BREA (M.M.), LANGE (W.), CERVI (N.), BREA (R.), GALAN (H.M.)
Un nouvel antibiotique dans le traitement des plaies post-opératoires infectées et d'autres infections hospitalières.
Hospital. Bras. (1968), 74, n° 6, 1973-5
- 7 - BUGER (R.J.), NIELSON (K.)
Evaluation in vitro de la combinaison antibiotique dicloxacilline hétacilline.
Amer. J. Med. Sci. (1968), 256, N° 3, 155-65 bibl. (20 réf.)

- 8 - BUNN (P.A.), MILICICH (S.), LUNN (J.S.)
Pharmacologicals properties of hetacillin in the human.
Antimicrob. Agents Chemotherapy. U.S.A. (1965), paru 66, 834-900
- 9 - FABRIS (P.), GRIGNANI (G.C.)
Essai clinique d'un nouvel antibiotique hémisynthétique :
l'hétacilline.
Arch. Ital. Nefrol. Urol. (1967), 40, N° 1, 50-72
- 10 - FAINE (S.), HARPER (M.)
Independants antibiotic actions of hetacillin and ampicillin
revealed by fast methods.
Antimicrob. Agents Chemotherapy. U.S.A. (1973), 3, N° 1, 15-18
- 11 - FARIA (M.C.), CALDEIRA (E.C.), ALBUQUERQUE (A.C. de), SOUZA (A.E.)
Relative efficacy and safety of hetacillin potassium using two
dosage schedules.
Clin. Med. U.S.A. (1971), 78 N° 11, 32-33
- 12 - FREOUR (P.), BERNADOU (M.), LEGUAY (L.), GALLEN (A.), CALLEN (P.)
L'expérimentation clinique du Versapen en pneumophtisiologie.
Bordeaux Med. Fr. (1971), 4, N° 12, 3769-74
- 13 - GARCIA HERRERA (E.)
Hétacilline potassique
Medicina Mex. (1970), 13, N° 3, 511-16 bibl. (23 réf.)
- 14 - GAUDIER (B.) RYCKEWAERT (P.), GIARD (P.)
Utilisation de l'hétacilline en pédiatrie.
Lille Med. Fr. (1971), 16, N° 10, suppl. 1486-89

- 15 - GIANELLI (F.), MORONI (M.)
L'hétacilline dans le traitement de la scarlatine.
G. Mal. Infett. Parassit. Ital. (1968), 20, N° 4, 395-8
bibl. (6 réf.)
- 16 - GUERRIER (Y.), ELLOUZ (R.), GUERRIER (B.)
Le Versapen ou hétacilline en pathologie O.R.L. Essai clinique
J. Med. Montpellier. (1972), 7, N° 5, 255-60.
- 17 - GUIBERT (J.) NEDELEC (G.), SAINT-MACARY (M.)
Expérimentation clinique de l'hétacilline en pédiatrie.
Sciences Médicales Fr. (1971), 2, N° 6, 737-9
- 18 - HERBOUILLET (M.)
Effets cliniques du Versapen dans un service de vieillards.
Ouest Médical Fr. (1972), 25, N° 3, 241-45
- 19 - KATSILAMBROS (N.), CHARALAMBIDOU (A.), Mc GONAGLE (L.A.)
Etude au laboratoire et en clinique de l'hétacilline.
Chemotherapy Switz. (1969), 14, N° 2, 115-21.
- 20 - KURITA (T.)
En japonais. Perfusion de doses massives d'hétacilline dans la
période post-natale proche.
Acta. Urol. Jap. (1970), 16, N° 8, 409-12 bibl. (4 réf.) rés.
angl.
- 21 - LAPEYRE (R.)
Efficacité clinique d'une nouvelle pénicilline semi-synthétique,
l'hétacilline, en pathologie infectieuse.
Marseille Méd. Fr. (1972), 109- N° 4

- 22 - Mac KEE (W.M.), TURCK (M.)
Sensibilité des bactéries gram négatif pathogènes à la combinaison de dicloxacilline et hétacilline.
Antimicrob. Agents Chemotherapy. U.S.A. (1967, paru 68) 705-10
- 23 - MAGANA
Hétacilline dans les infections graves à microorganismes gram négatif.
Neumol. Chir. Torax. Mex. (1970), 31, N° 4, 231-40,
Bibl. (16 réf.)
- 24 - MASPETIOL (R.), SUDAKA (J.), LECOMTE (E.)
Progrès dans l'antibiothérapie à large spectre en O.R.L.
Entret. de Bichat Thérapeut. Fr. (1971) 214-15.
- 25 - MASPETIOL (R.), SUDAKA (J.), LECOMTE (E.)
Etude de l'hétacilline.
Gazette des hopitaux civils et militaires (1971), 143,
N° 28, 749-50
- 26 - MELEKIAN (B.), DEBRAY (P.)
Un nouvel antibiotique à large spectre du groupe des bêta-lactamines.
Sem. Hop. Thérapeut. Fr. (1970), 46, N° 8, 751-3
- 27 - MIKUNI (M.), OISHI (M.), SUDA (S.), IMAI (M.), TAKAHASHI (T.)
Ophtalmic use of hetacillin.
J. Antibiot. A Jap. (1967), 20, N° 7, 239.
- 28 - MONNIER (J.), BOURSE (R.)
Activité antibactérienne in vitro de l'hétacilline sur 1600 souches d'origine humaine. Comparaison avec l'ampicilline.
Rev. Med. Toulouse Enseign. Docum. Inform. Fr. (1972), 8, N° 2
307-314, bibl. (6 réf.)

- 29 - MOUNIER-KHUN (P.), DUMOLARD (P.), PIPARD (G.)
Le Versapen en oto-rhino-laryngologie.
J. FR. O.R.L. (1971), 20, N° 10, 1177-80
- 30 - PAGE (M.I.)
Clinical studies with hetacillin.
Antimicrob. Agents Chemotherapy. U.S.A. (1966 paru 67), 75-81
- 31 - RAVAGNAN (C.), DOMINICI (A.), BORMIOLI (P.), ALESSANDRO (A.)
Hetacillina : attivita microbiologica in vitro.
Antibiotica. Ital. (1969), 7, N° 3, 187-98 bibl. (8 réf.)
- 32 - RAVAGNAN (C.), DOMINICI (A.), BORMIOLLI (P.), ALESSANDRO (A.)
Hetacillina : attivita protettiva e liveli sierici e tissutali
Antibiotica Ital. (1969), 7, N° 4, 241-44 bibl. (3 réf.)
- 33 - REYNAUD (J.), PLOYET (M.J.)
L'hétacilline, un antibiotique bactéricide en pratique O.R.L.
et cervico-faciale.
Revue de Méd. Tours (1972), 6, N° 2, 199-203
- 34 - RITIS (F. de), SCIOLO (C.)
Traitement des infections biliaires par l'ampicilline et l'hétacilline.
Chemotherapy Switz. (1968), 13, N° 1, 42-53
- 35 - RIFF (L.), ULEXY (V.M.), JACKSON (G.G.)
Therapy with combinations of penicillin analogues in urinary tract infections.
Antimicrob. Agents Chemotherapy. U.S.A (1969 paru 70) 405-9
- 36 - RODRIGUEZ DUARTE (C.), FLORES (E.J.), PUCHIFERRER (J.A.)
Etude comparative d'un traitement par dose unique d'hétacilline et d'ampicilline dans l'urétrite gonococcique.
Hospital. Bras. (1969), 75, N° 3, 979-86

- 37 - RODRIGUEZ DIAZ (L.H.), RODRIGUEZ DUARTE (C.), KAUFMAN (A.), PAZ ALVAREZ (R.), GUARIGATA (J.)
Utilisation de l'hétacilline dans les infections génito-urinaires
Vie Med. Fr. (1970), 51, N° 26, 3722-9 bibl. (5 réf.)
- 38 - SANNA (A.), AMBROSOLI (G.), LAZZARINI (G.)
Hétacilline : une étude comparative sur l'efficacité antibactérienne in vitro.
Arneimittel-Forch Dtsch. (1967), 17, N° 3, 399-400
- 39 - SAUDUBRAY (J.M.)
Utilisation du Versapen en pédiatrie
Gaz. Med. Fr. (1973), 80, N° 4, 589-92
- 40 - SCHMITT (H.)
Chimiothérapie : les pénicillines
Eléments de pharmacologie, 3ème édition, Editions médicales Flammarion (1969), 414
- 41 - SCIOLI (C.), GIUSTI (G.)
L'hétacilline dans le traitement de la fièvre typhoïde.
Clin. Med. U.S.A. (1967), 74, N° 4, 68-70.
- 42 - SELIGMAN (S.S.)
Résistance des klebsielles et des entérobactéries aux pénicillines.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. U.S.A. (1968), 127, N° 3 915-9
- 43 - SOOTS (G.), PREZ (M.)
Utilisation de l'hétacilline en chirurgie cardiovasculaire.
Journal des sciences Médicales de Lille. (1972), 90, N° 6-7

- 44 - SUTHERLAND (R.), ROBINSON (O.P.W.)
Etudes au laboratoire et études pharmacologiques chez l'homme
sur l'hétacille et l'ampicilline.
Brit. Med. J. (1967), 2, N° 5555, 804-8
- 45 - URKLIN (L.A.)
L'hétacilline dans le traitement des infections de l'appareil
urinaire et comparaisons avec d'autres moyens thérapeutiques.
in Vth international Congr. chemotherapy. Vienna (1967)
1 - 2 Proc. Wiener med. Akad. (1967), 23 x 15,5 539-51
- 46 - WAHEED, KHAN, ROSS (S.), ZAREMBA (E.A.)
Comparaisons de l'inhibition d'hémophilus influenzae par huit
antibiotiques. Action de Ampicilline, hétacilline, doxycycline,
tétracycline, chloramphénicol, érythromycine, pénicilline G et
céphaloridine contre 100 souches d'hémophilus influenzae in vitro.
Antimicrob. Agents Chemotherapy. U.S.A. (1966 paru 67) 393-6
- 47 - WOERHLE (R.C.)
Répartition des antibiotiques dans les tissus.
Thèse, Lyon (1968)
- 48 - ZELASCO (J.F.), RIVELLI (R.), LIPKE (E.), GALAN (H.M.)
Traitement des infections des voies génito-urinaires et respi-
ratoires chez les adultes par l'hétacilline potassique par voie
orale.
Hospital. Bras. (1970), 77, N° 1, 57-68.
-

"Par délibération de son Conseil, en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs".

VU, le Président de Thèse :

VU, le Doyen de la Faculté :

VU et permis d'imprimer :
Le Président de l'Université de CAEN

